

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année

1970

N°

83

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Bernadette PAYER épouse GODINIAUX

née le 8 juillet 1941 à Paris

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 1970

PLACE ACTUELLE DES SELS D'OR DANS LE

TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE

DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES RECENTES SUR LEUR MODE D'ACTION

Président : Monsieur le Professeur S. de Sèze.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année

N°

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Bernadette PAYER épouse GODINIAUX
née le 8 juillet 1941 à Paris
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

PLACE ACTUELLE DES SELS D'OR DANS LE
TRAITEMENT DE LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE
DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES RECENTES SUR LEUR MODE D'ACTION

Président : Monsieur le Professeur S. de Sèze.



A la mémoire de ma MERE

Qui m'a quittée dès le début de mes études
médicales, mais dont le souvenir affectueux
m'a soutenue dans les périodes difficiles.

A mon PERE

Qui m'a donné par son exemple le goût du
travail.

A mon MARI

Qui m'a patiemment et efficacement aidée
dans la rédaction de ce travail.

A la mémoire de mon GRAND-PERE le Docteur J. SOTTAS

Qui a inspiré ma vocation médicale dès ma
tendre enfance.

A Monsieur le Professeur S. de SEZE

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse et
dont je suis fière et reconnaissante
d'être l'élève.

En témoignage de mon profond
respect.

A Monsieur le Professeur DOMART

A Monsieur le Docteur AUQUIER

. dont j'ai été la patiente
avant d'être l'élève.

En remerciement de leurs
précieux soins.

A Monsieur le Docteur J. CAYLA

qui m'a si patiemment inculqué les
bases de la rhumatologie.

Avec toute ma gratitude.

A mon Maître et Ami le Professeur M.F. KAHN

qui m'a appris beaucoup plus que
la rhumatologie, beaucoup plus
que la médecine,

en me faisant découvrir le Malade
derrière la maladie.

A Monsieur le Docteur HUBAULT

A Monsieur le Docteur WELFLING

A Messieurs les Assistants du Centre Viggo-Petersen

en remerciement de leur
enseignement rhumatologique.

A mes Maîtres

Monsieur le Professeur F. COSTE

Monsieur le Professeur F. DELBARRE

Monsieur le Professeur M. ROUX

Monsieur le Professeur ETIENNE-BERNARD

Monsieur le Professeur F. LEPAGE

Monsieur le Professeur G. BOUDIN

Monsieur le Docteur A. GERBEAUX

en remerciement de leur
enseignement.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.),
 Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.),
 Chaymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.),
 Gaudart (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.),
 Lévy (Melle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal
 (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.),
 Pasteur-Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.),
 Quenu (J.), Renard (G.), Sénèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.),
 Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

MM.

Anatomie DELMAS (A.)

- HAURD (P.)

à titre personnel CABROL (Ch.)

- - OLIVIER (G.)

Anatomie et Cytologie pathologiques DELARUE (J.)

à titre personnel NEZELOF (Ch.)

- - ORCEL (L.)

Biochimie médicale JAYLE (M.F.)

- - DESGREZ (P.)

- - POLONOVSKI (J.)

Chimie Pathologique SCHAPIRA (G.)

à titre personnel CARTIER (P.)

- - DREYFUS (J. Cl.)

Biologie médicale (à titre personnel) BOURLIERE (F.)

- - HARTMANN (L.)

	MM.
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DJOURNO (A.)
- -	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- -	GOUGEROT (L.)
- -	ROUCAYROL (J. Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACDOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1.- MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)

MM.

Hygiène et Médecine Préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
- -	BOUR (H.)
- -	BROCARD (H.)
- -	CAROLI (J.)
- -	FACQUET (J.)
- -	LAMBLING (A.)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M.)
- -	PERRAULT (M.)
- -	SIGUIER (F.)
- -	WORMS (R.)
- -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

MM.

CHAIRES DE CLINIQUE :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)	
- - (Broussais)	SOULIE (P.)	
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)	
Clinique des maladies cutanées et syphili- tiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude- Bernard)	MOLLARET (P.)	
à titre personnel	BASTIN (R.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'en- céphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
à titre personnel (neuro-psy.)	PICHOT (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
à titre personnel	LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais) ...	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R.)	
- - -	BOUSSER (J.)	
- - -	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	(Bicêtre	DEPARIS (M.)
	(Broussais	MILLIEZ (P.)
	(Cochin	PEQUIGNOT (H.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
	(-	CONTE (M.)
(-	KOURILSKY (R.)	

MM.

Clinique médicale propédeutique (Broussais) JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) LEMAIRE (A.)
Clinique et Sémiologie médicales (Antoine-
Chantin) DOMART (A.)
Sémiologie médicale (Lariboisière) BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat) DEBRAY (Ch.)
à titre personnel GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des
maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) DEROT (M.)
Clinique Néphrologique (Necker) HAMBURGER (J.)
à titre personnel RICHET (G.)
- - CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-
malades) ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-
malades) MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie
sociale (Enfants-malades) MARIE (J.)
Clinique de Pédiatrie (Trousseau) BRISSAUD (H.)
à titre personnel LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture
(Saint-Vincent-de-Paul) THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance
(Trousseau) LAPLANE (R.)
à titre personnel POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec) ... BROUET (G.)
à titre personnel KREIS (B.)
- - MEYER (A.)

MM.

Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
- -	TUBIANA (M.)
- -	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2.- CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (G.)
- -	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricale	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expéri- mentale	MONSAINGEON (A.)

CHAIRES DE CLINIQUES

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy) ...	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BREHANT (J.)

MM.

	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L.)
	(-	BAUMANN (J.)
	(Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ROUX (M.)		
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais) POILLEUX (F.)		
-	-	- (Saint-Louis) DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et trauma-		
	tologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
-	(Foch)	PADOVANI (P.)
-	(Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique		
	(Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique		
	(Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
	à titre personnel	CHICOT (P.L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire		
	(Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec) ... MATHEY (J.)		
	à titre personnel	GAUDART d'ALLAINES
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) HUGUIER (J.)		
Clinique obstétricale (Baudelocque) LEPAGE (F.)		
-	-	(Saint-Antoine) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-		
	Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) DAVID (M.)		
	à titre personnel	LEBEAU (J.)

MM.

Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Wecker)	COUVELAIRE (R.)

C.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
	(CARTIER (P.)
Biochimie médicale	{ GONNARD (P.)
	{ NORMANN (J.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
	(BESSIS (M.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.)
	{ BLANCHER (G.)
	(CORRE-HURST (Mme L.)
Hygiène	(CECCAL (P.)
	(HADENGUE (A.)
Médecine légale	(FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)

MM.

Physique médicale	(COURSAGET (J.)
	{ GREMY (F.)
	{ PELLERIN (P.)
	(DURAND (J.)
Physiologie	{ GIRARD (Fr.)
	{ HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.
-------------------------------	----------------------

E.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en chef de la Bibliothèque.	)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	) M. le Docteur HAHN
	)
	) Mme FORGET (F.)
Conservateurs	) Mlles DUMAITRE (P.)
	) LAURENT (H.)
	) LENOIR (G.)
	) Mmes CONTET (J.)
	) Mlles DUROZOY (M.F.)
Bibliothécaires	) ROBERGE (D.)
	) LE QUANG LINH (G.)
	) REUGE (M.)

A - INTRODUCTION.

Notre travail comportera deux parties :

- l'une bibliographique,
- l'autre clinique.

I - Après avoir brièvement rappelé la place qu'a toujours tenue l'or dans la pharmacopée, nous verrons comment, à la suite des publications de Lande, Pick et Forestier en 1929, les sels d'or ont été introduits dans le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde (P.R.).

Notre revue de la littérature portera sur les travaux publiés depuis 10 ans à l'exclusion de ceux traitant de l'or radioactif. On sait en effet que l'Au₁₉₈ n'agit pas en tant que métal mais en tant que radio isotope.

A la lumière des travaux récents nous étudierons successivement :

1) Le devenir de l'or dans l'organisme :

- son absorption,
- son transport,
- sa fixation et son accumulation dans les tissus,
- enfin son élimination.

Ce métabolisme est mieux connu depuis que l'on utilise les méthodes de dosages spectrophotométriques et que l'on emploie des sels marqués (Au₁₉₈).

2) Nous résumerons ensuite les principales théories qui ont été proposées pour expliquer le mode d'action des sels d'or. Les plus récentes d'entre elles sont intéressantes face aux actuelles théories physiopathologiques de la Polyarthrite Rhumatoïde.

3) Nous rappellerons les accidents de l'or et tenterons d'en expliquer la Pathogénie. Nous verrons que la Chrysothérapie n'est peut-être pas responsable de tous les troubles que présentent les malades qui y sont soumis et que, grâce aux traitements chélateurs, la plupart des accidents sont assez rapidement jugulés.

- 4) Nous verrons ensuite comment la preuve de leur efficacité a été donnée grâce à l'utilisation de séries contrôlées et aux méthodes de traitement en double aveugle.
- 5) Après avoir rappelé les règles classiques d'utilisation des sels d'or nous insisterons tout particulièrement sur l'intérêt de deux nouvelles techniques :
 - celle des traitements continus espacés (dits de maintenance) introduite par Freyberg,
 - celle de Lewis et Ziff qui utilisent la voie locale intra-articulaire.
- 6) Enfin, après avoir brièvement comparé leurs avantages et leurs inconvénients à ceux des autres médicaments utilisés contre la Polyarthrite Rhumatoïde, nous essaierons de définir la place des sels d'or dans le traitement actuel de cette affection.

II - Dans la deuxième partie de ce travail, nous rapporterons les résultats de notre expérience.

- 1) Nous étudierons la tolérance des sels d'or chez 65 malades atteints de Polyarthrite Rhumatoïde et traités pendant 6 mois à 3 ans par de petites doses mensuelles d'Allochrysine.
- 2) Nous étudierons ensuite 100 dossiers de Polyarthrite Rhumatoïde certaine suivies depuis plus de 5 ans par des praticiens "généralistes" et rechercherons la place qu'a tenue l'or dans leur traitement, la fréquence et les causes d'abandon de la Chrysothérapie. Enfin nous exposerons les résultats obtenus.
- 3) Dans un dernier temps, nous citerons deux observations de malades traitées depuis plus de 6 mois par des injections intra-articulaires mensuelles de 10 cg d'Allochrysine.

B - HISTORIQUE.

Dans ses "origines de l'Alchimie", Berthelot fait remonter aux Egyptiens les premières utilisations de l'or en thérapeutique.

Après la Guerre de 100 ans, Basile Valentin vante les insignes vertus de l'or potable et de l'or fulminant.

Au XVI^e siècle, PARACELSE prescrit la "teinture d'or et de soleil", mélange d'or et de sublimé, qui guérit les maladies et rend à l'organisme la vigueur de la jeunesse.

Au XVIII^e siècle, Geoffroy déclare devant l'Académie des Sciences que "le plus précieux et le plus noble de tous les métaux est aussi le plus inutile en médecine, si ce n'est qu'il est l'antidote de la pauvreté."

Vers 1870, Pierre Lalouette le recommande pour le traitement des états scrofuleux. C'est la première fois que la Chrysothérapie est opposée à la tuberculose (1780).

Mais peu à peu la médication aurique voit diminuer ses adeptes.

En 1843, deux pharmaciens français, Fordos et Gelis, découvrent l'hyposulfite double d'or et de sodium.

Après la deuxième guerre mondiale, A. Lumière fait ressortir la nécessité de fixer le métal à un molécule de soufre pour assurer l'absorption du médicament. IL AVAIT DEFINI LES PRINCIPES DE LA CHRYSOTHERAPIE MODERNE.

La Chrysothérapie tombe à nouveau dans l'oubli jusqu'en 1927, date à laquelle LUMIERE ET PERRIN FONT A L'ACADEMIE DES SCIENCES UNE COMMUNICATION SUR "UN NOUVEAU DERIVE ORGANO-METALLIQUE DE L'OR : L'ALLOCHRYSINE."

FORESTIER, DEUX ANS PLUS TARD, INTRODUIT CE PRODUIT DANS LE TRAITEMENT DE LA P.C.E., REGLE SES MODALITES D'UTILISATION ET S'ACHARNE A PROUVER, SINGN A EXPLIQUER, SON EFFICACITE.

Après une ère de prospérité étonnante, la Chrysothérapie des rhumatismes est à nouveau critiquée et accusée de provoquer des accidents graves.

Plus tard, l'apparition de la corticothérapie et ses effets spectaculaires la relègue une fois encore, mais pour peu de temps, dans l'oubli.

Actuellement, sa place est rétablie par les rhumatologues, sinon toujours par les généralistes.

Ainsi, au cours de l'histoire, l'or aura connu les trois phases classiques, de très grande vogue, de dures critiques, pour aboutir à un point d'équilibre.

C - LES DIFFERENTS SELS D'OR.

I - Ils sont nombreux et consignés dans le tableau suivant :

chimique	Nom de la Spécialité	Etat physique du sel	Teneur en ; or métal
thiopropion- onate de um	Allochrysine	Hydrosoluble en solution aqueuse	30 %
thiosulfate odium	Sanochrysine Grisalbine	Hydrosoluble en solution aqueuse	37 %
thiomalate odium	Myochrysine	Hydrosoluble en solution aqueuse	50 %
thioglycolate odium	Solganol	Hydrosoluble en suspension huileuse	50 %
thiomalate de ium	Calcium aurothiomalate	Insoluble en sus- pension huileuse	50 %
thioglycolate odium	Myoral	Insoluble en sus- pension huileuse	64 %
sulfide	Sulfure d'or	Insoluble en sus- pension colloïdale	86 %

II - Constitution chimique :

A l'exception du sulfure d'or, ce sont des sels organiques soufrés.

La proportion d'or qu'ils contiennent varie de 30 à 86 %.

L'Allochrysine en renferme 30 %.

L'Aurosulfide est le plus riche en métal, il en contient 86 %.

Le Myochrysine et le Solganol en contiennent 50 %.

CETTE DIFFERENCE DE TENEUR EN OR METAL DES SELS NE DOIT JAMAIS ETRE PERDUE DE VUE LORSQUE L'ON COMPARE LES TRAVAUX FRANCAIS ET ANGLO-SAXONS.

III-Etat physique :

On les classe en quatre groupes selon leur solubilité :

- a) Sels hydrosolubles en solution aqueuse dont le type est l'ALLOCHRYSINE.
- b) Sels hydrosolubles en suspension huileuse dont le type est le SOLGANOL.
- c) Sels insolubles en suspension huileuse dont le type est le MYORAL.
- d) Sel en suspension colloïde : c'est l'AUROSULFIDE.

IV -Les produits actuellement utilisés sont :

a) En France :

Il n'y en a plus qu'un : c'est l'ALLOCHRYSINE, mise au point et fabriquée par le Laboratoire Lumière depuis 1927.

L'Aurothiopropanol sulfonate de sodium de formule :
 $\text{Au} - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CHOH} - \text{CH}_2 - \text{SO}_2\text{Na}$ est une combinaison organo-métallique où l'or est²lié directement au soufre.

C'est un produit blanc, amorphe, très soluble dans l'eau. Il titre 30 % d'or métal.

Dans le commerce, l'ALLOCHRYSINE se présente sous forme d'une solution aqueuse en ampoule de 2 cc. Dans la même boîte se trouve une seconde ampoule renfermant 8 cc de sérum physiologique destiné à la préparation extemporanée d'une solution isotonique injectable par voie intramusculaire ou intraveineuse. Il existe quatre dosages (0,025 g, 0,05 g, 0,10 g et 0,20 g), et trois voies

d'introduction :

- Parentérale (intraveineuse actuellement abandonnée
(voie intramusculaire la plus utilisée.
- Rectale : qui donnerait une résorption plus lente et
serait mieux tolérée.

b) Dans les pays anglo-saxons on utilise ;

- L'Aurothiomalate ou MYOCRYSINE
 - et l'Aurothioglucoose ou SOLGANOL,
- l'un et l'autre titrant 50 % D'OR METAL.

c) En Suisse, Théo de Preux préconise les préparations
à base d'or colloïdal en raison de leur très faible
toxicité. (Mais il est obligé de reconnaître leur effi-
cacité largement inférieure).

LEUR TENEUR EN OR METAL EST D'AILLEURS TRES FAIBLE :
2 %.

D - METABOLISME.

Il a fait depuis 10 ans l'objet de nombreux travaux et commence à être mieux connu grâce à l'introduction de deux techniques nouvelles.

- Utilisation de l'Au₁₉₈ (28)-(31)-(34)-(40)

De nombreux auteurs ont étudié le devenir de l'or injecté, à l'aide de produits marqués.

Mc Queen et Dykes (40) ont publié tout récemment (juillet 69) les résultats de leur étude sur le transport de l'or par le sang. Ils ont injecté à des lapins de l'Aurothiomalate de Sodium marqué à l'Au₁₉₈. Les électrophorèses et immunoélectrophorèses pratiquées ont montré que l'or se fixait essentiellement sur la sérum albumine.

- Le deuxième grand progrès résulte de la mise au point d'une nouvelle méthode de dosage de l'or dans les milieux biologiques : mesure de l'absorption atomique par spectrophotométrie. Arthur Lorber (39) et ses collaborateurs ont montré que moyennant une expérimentation rigoureuse et une élimination des causes d'erreurs dues entre autres, à la viscosité, l'absorption atomique était proportionnelle à la concentration en or.

CETTE METHODE SIMPLE ET RAPIDE DEVRAIT ETRE UTILISEE EN CLINIQUE ; ELLE PERMETTRAIT D'ADAPTER A CHAQUE MALADE LA DOSE ET LE RYTHME DES INJECTIONS SUSCEPTIBLES D'ENTRAINER UNE CHRYSEMIE OPTIMUM. CE TAUX MOYEN EFFICACE QUI EST D'ENVIRON 100 µG POUR 100 ml EST OBTENU POUR DES DOSES INJECTEES TRES VARIABLES D'UN INDIVIDU A L'AUTRE.

I - DE SON ETUDE SUR L'ABSORPTION LA CIRCULATION ET L'EXCRETION DE L'OR CHEZ LES MALADES, FREYBERG (15) A TIRE QUELQUES INDICATIONS INTERESSANTES SUR LE CHOIX DU PRODUIT, SON MODE ET SA VOIE D'ADMINISTRATION.

Il a utilisé pour son expérience des composés représentatifs des quatre groupes physico-chimiques et en a déduit que l'effet dépendait de la teneur en or.

La comparaison des différentes préparations a donc été faite à doses égales d'or et non à doses égales de produit. Par des méthodes chimiques très sensibles il a déterminé la quantité d'or se trouvant dans le plasma, les urines et les fèces. Il a multiplié ces mesures sur de longues périodes précédant et suivant des injections, répétées chaque semaine, des différents composés.

Il a constaté :

Qu'une semaine après l'injection de ces composés, le métal passe dans le sang : une très faible quantité se fixe aux globules, la plus grande partie se retrouvant dans le plasma où elle se fixe, d'ailleurs d'une façon assez lâche aux α_1 globulines pour former un complexe or-protéine.

Une étude plus récente de Sliwinski et la toute dernière expérience de Mc Queen (40) (55), ont montré qu'en fait il se fixe à la sérum albumine dans la proportion de 75 %. Les α et β globulines se partagent les 25 % restant.

Cette fixation est très rapide : elle est de 50 % cinq minutes après l'injection, de 70 % une heure après.

MOINS DE 2 % SE FIXE SUR LES GLOBULES ROUGES, 0,3 % SUR LES GLOBULES BLANCS.

II - ETUDE DU METABOLISME EN FONCTION DU COMPOSE, DES DOSES ET DU RYTHME DES INJECTIONS.

- a) Quand des solutions de sel d'or aqueuses et cristallines (qu'elles soient organiques ou non) sont injectées à doses croissantes, la chrysémie croît en "marches d'escalier". (24)

Par contre, lorsque les doses hebdomadaires injectées sont constantes, la concentration plasmatique ne s'accroît pas au cours du temps.

Donc :

- 1°) La concentration de l'or dans le plasma dépend des doses injectées.
- 2°) L'or ne s'accumule pas dans le plasma lors d'un traitement hebdomadaire continu à doses fixes.
- 3°) L'injection hebdomadaire d'un sel d'or hydro-soluble, à la dose habituellement utilisée en thérapeutique, entretient une chrysémie assez stable.

La concentration de l'or dans le sang est maximum entre le quatrième et le sixième jour : le tiers de l'or contenu dans le sang disparaît rapidement (sa demi-vie est de l'ordre de 1 à 2 jours). L'ELIMINATION DU RESTE S'ETALE SUR PLUSIEURS SEMAINES (sa demi-vie étant de 8 à 10 jours).

MEME INJECTE PAR VOIE PARENTERALE, L'OR PASSE DANS LE LIQUIDE SYNOVIAL ; sa concentration y est de 50 à 60 % de la concentration plasmatique.

En fait ce chiffre est discuté.

Pour Freyberg (24) l'or est également distribué dans tous les tissus et ne se trouve pas en plus grande quantité dans la synoviale articulaire que dans les autres organes. Pour Lawrence (34), la concentration de l'or dans la synoviale en l'absence d'inflammation est plus faible que celle trouvée dans le foie, le rein ou la rate, mais, dans l'arthrite expérimentale au moins, cette concentration augmente et devient aussi importante que celle du rein.

DE TOUTE FACON, LE SANG TRANSPORTE L'OR MAIS NE LE METABOLISE PAS. Après son passage dans le sang il va donc se fixer sur les tissus mésenchymateux et spécialement dans le système réticulo endothélial (SRE). On le retrouve dans la rate, le foie, le rein, la peau, les muscles, les tendons, le poumon, le pancréas et la moëlle des os. Steiner et Fisch le découvrent dans l'encéphale et la moëlle, Lebeuf et Mollard dans le liquide céphalorachidien.

LA FIXATION APPARAÎT, EXPERIMENTALEMENT AU MOINS, PLUS IMPORTANTE DANS LE PARENCHYME DU REIN ET DU FOIE. Ainsi, chez le rat, après injection de grosses doses de sels d'or hydrosolubles pendant 14 jours, les reins ont la plus forte concentration de l'organisme et présentent une congestion glomérulaire, une dégénérescence étendue et une nécrose tubulaire. Il y a précipitation du métal dans les tubes contournés. Le foie contient également beaucoup d'or mais moins que le rein.

L'ELIMINATION DE L'OR A FAIT L'OBJET DE NOMBREUX TRAVAUX (24) (31) en raison de l'intérêt présumé mais non absolument vérifié, de maintenir une chrysémie de 100 μ g/100 ml pour que le traitement soit actif. Elle se fait en quantité négligeable par les bronches et la peau, en quantité notable mais variable par la bile et l'intestin.

EN FAIT C'EST PAR L'URINE QUE PLUS DE 80 % DE L'OR EST ELIMINE.

Freyberg (24) a montré que si le sel injecté est soluble, son excrétion se fait par l'urine de la façon suivante :

- la plus grande partie est éliminée le jour de l'injection.
- l'excrétion croît en "marches d'escalier" lorsque les injections sont faites à doses croissantes ;
- par contre l'excrétion fécale est faible et irrégulière ; elle augmente légèrement quand les doses augmentent mais ne croît pas en "marches d'escalier" lors d'injections hebdomadaires à doses croissantes ;
- la durée d'excrétion dépend de l'importance des doses injectées chaque semaine comme le prouve l'expérience de Freyberg :

Chez une première série de patients il a injecté chaque semaine 50 mg d'or. Il a constaté QUE DE L'OR CONTINUE A CIRCULER ET A ETRE EXCRETE EN QUANTITE DECROISSANTE LONGTEMPS APRES LA FIN DE L' EXPERIENCE (15 mois en moyenne).

Par contre, chez sa deuxième série de patients qui avaient reçu la même quantité d'or en deux fois plus de temps (les injections hebdomadaires étant de 25 mg) TOUT L'OR S'ETAIT ELIMINE EN MOYENNE EN 3 A 4 MOIS.

Enfin chez sa troisième série de malades, qui avaient reçu des injections hebdomadaires de 12,5 mg, l'urine NE CONTENAIT PLUS D'OR EN MOYENNE 2 OU 3 MOIS APRES LA FIN DU TRAITEMENT.

Il a montré, et après lui, Smith (57) puis Røtermich (51) que ces doses (12,5 mg d'or ou 25 mg d'aurothiomalate) poursuivies jusqu'à une dose totale de 300 mg d'or métal (ou 600 mg de sel) produisaient une accumulation suffisante pour que soit atteinte la marge d'action thérapeutique du produit.

Cette dose correspond à une cure classique d'ALLOCHRY-SINE qui ne contient que 30 % d'or métal.

Le rythme d'élimination étant pour ces doses d'environ 0,5 à 1,5 mg par jour, et sachant que la chrysémie moyenne efficace est de 100 μ g/100 ml,

le rythme et la dose dont on peut attendre le maximum d'avantages et le minimum d'inconvénients correspond en moyenne à une injection de 100 mg d'Allochrysine toutes les trois semaines.

b) Variantes du métabolisme selon le sel (24).

1°) Lorsque de l'aurothiosulfate de sodium, sel inorganique mais soluble dans l'eau, est injecté de la même façon que les précédents, on observe pratiquement le même comportement métabolique qu'avec l'Aurothiomalate de sodium.

- De même lors d'une administration identique d'un sel hydrosoluble en suspension huileuse tel que l'Aurothioglucoce, rétention, circulation prolongée et excrétion après l'arrêt du traitement sont analogues. On remarque toutefois que CE TYPE DE SEL EST ABSORBE LEGEREMENT PLUS LENTEMENT et produit des CONCENTRATIONS PLASMATIQUES PLUS VARIABLES ET INFÉRIEURES. Son excrétion enfin est un peu différente de celle des solutions : LORS D'UN TRAITEMENT CONTINU, IL Y A AUGMENTATION DE L'EXCRETION URINAIRE D'OR. Par contre, rétention pendant l'administration, et excrétion prolongée après arrêt du traitement sont similaires.

En clinique, les résultats sont un peu moins constants qu'avec les solutions, sans doute du fait d'une absorption moins régulière par le muscle dans lequel la masse huileuse a été injectée.

- 2°) Les choses sont bien différentes lorsque l'on utilise des sels insolubles en suspension huileuse comme l'aurothiomalate de calcium.

Une expérience analogue faite avec ce sel a montré chez la plupart des patients une CHRYSEMIE BEAUCOUP PLUS BASSE ET SURTOUT VARIABLE au cours du temps et variable d'un sujet à l'autre, bien que les doses hebdomadaires injectées fussent identiques et constantes. De même L'EXCRETION URINAIRE FUT PLUS FAIBLE et ne s'accrut pas aussi nettement les jours d'injections. Comme la chrysémie elle subit des variations journalières importantes au point d'être nulle certains jours.

Ces résultats montrent clairement que l'absorption de ce sel insoluble en suspension huileuse est très retardée. L'expérience a montré que la rétention était généralement plus importante, plus prolongée et surtout variable et imprévisible.

Sur le plan pratique, ces sels sont donc moins maniables que les sels solubles, puisqu'ils risquent d'entraîner, sans que rien ne le laisse prévoir, tantôt une chrysémie basse et peut-être inefficace, tantôt une concentration forte et souvent toxique.

Aucune étude métabolique du Thioglycoanalide, autre sel insoluble en suspension huileuse, n'est connue. On peut penser que son comportement est analogue à celui du précédent. Il présente donc les mêmes inconvénients cliniques.

- 3°) Le sulfure d'or colloïdal (sel insoluble en suspension colloïdale) a un comportement bien différent des composés "cristallins" précédents.

Après des injections intramusculaires et même trente minutes après une injection intraveineuse d'une de ces préparations colloïdales LA CHRYSEMIE EST INFINIMENT BASSE VOIRE NULLE. Une quantité minime d'or est retrouvée dans les fèces, tandis que L'URINE EN EST HABITUELLEMENT TOTALEMENT DEPOURVUE. En moyenne, moins de 1 % de l'or injecté est retrouvé dans les excréta. Freyberg qui a étudié le devenir de ces produits chez le rat a trouvé que la rétention était de 99 %, L'OR SE FIXANT AVEC PREDILECTION SUR LE TISSU HEPATIQUE.

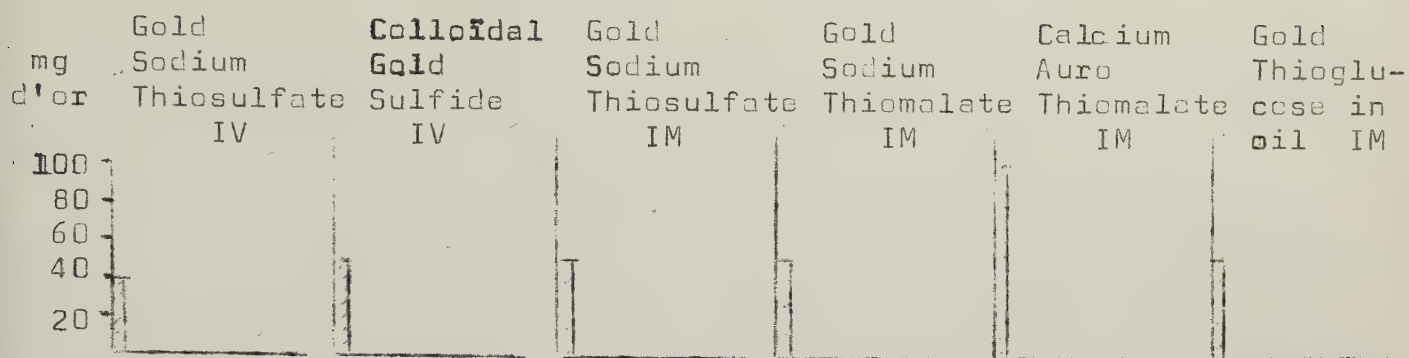
Root et coll. qui ont injecté à leurs patients de l'or colloïdal radioactif par voie intraveineuse ont aussi constaté que la plus grande partie de l'or se fixait sur le système réticuloendothélial et en particulier sur le foie. Il est intéressant de remarquer que cette accumulation n'a pas entraîné chez leurs malades de perturbation des épreuves fonctionnelles hépatiques.

Une expérience identique de Ganz et Brucer faite sur des chiens, a montré une accumulation hépatique de 94 % de la dose injectée.

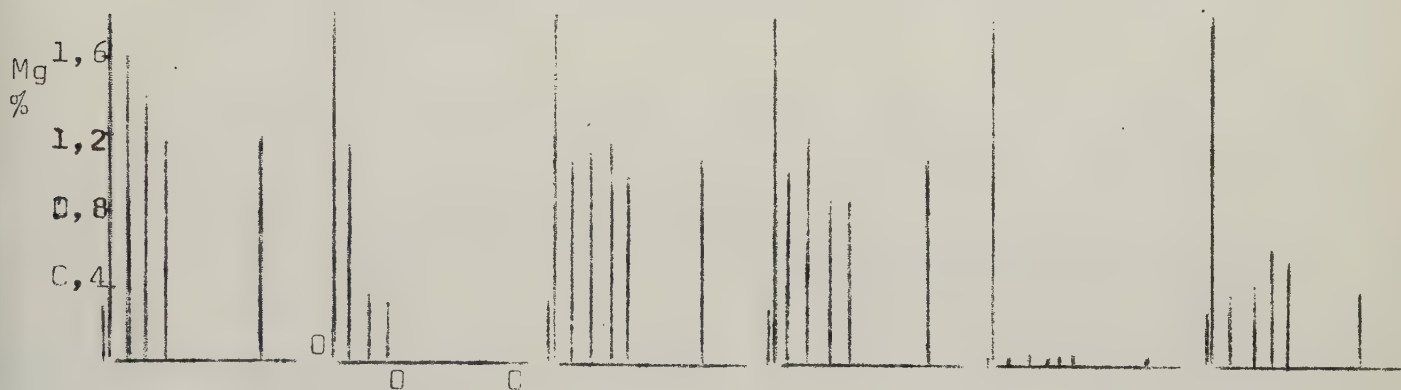
Le tableau suivant, emprunté à Freyberg, illustre bien les différences d'absorption et d'excrétion de l'or, en fonction de la solubilité du composé. La concentration de l'or dans le plasma et l'urine a été mesurée 1, 4, 6 et 24 heures après des injections intraveineuses et intramusculaires des différents types de composés.

- 1-On remarque que l'injection d'AUROTHIOGLUCOSE DE SODIUM entraîne immédiatement une chrysémie haute dont le niveau se maintient pendant 24 heures. Parallèlement la concentration d'or dans l'urine diminue dès la deuxième heure.
- 2- Par contre, même une demi-heure après l'INJECTION INTRAVEINEUSE DE SULFURE D'OR COLLOIDAL, on ne retrouve aucune trace d'or ni dans le plasma ni dans l'urine.

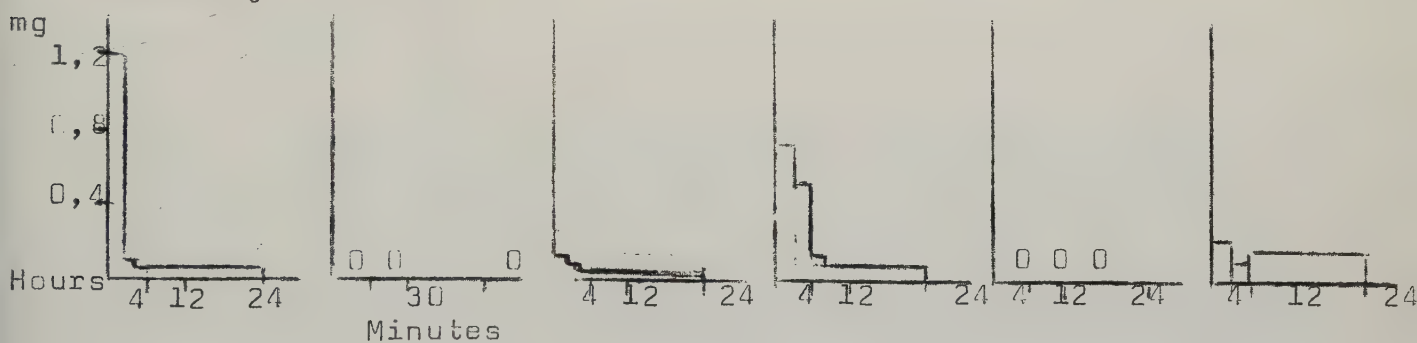
Il en est de même pour l'AUROTHIOGLUCOSE DE CALCIUM et toutes les préparations insolubles en suspension huileuse.
- 3- L'absorption de l'AUROTHIOGLUCOSE et des autres préparations solubles en suspension huileuse se situe entre les deux précédentes. Après injection d'un de ces composés la concentration plasmatique atteint 70 % de celle obtenue avec un sel soluble.



Plasma concentration



Urinary excretion



Concentration d'or plasmatique et urinaire, 1, 2, 4, 6 et 24 heures après injections des différents sels d'or.

Pour le sulfure d'or les mesures ont été faites toutes les 5 minutes pendant les 30 minutes suivant l'injection.

c) Variante du métabolisme en fonction de la voie d'introduction.

Lewis et Ziff (37) ont montré que si l'on injectait le produit directement dans une articulation, l'or passait assez rapidement dans la circulation générale. En injectant 50 mg de Myocrysine marquée (25 mg d'or) dans une articulation Gottlieb et Smith (28) ont constaté que 50 à 70 % du produit avait disparu au bout de quatre heures, 15 à 25 % au bout de 24 heures, les 5 à 35 % restant ayant quitté l'articulation dans les trois semaines.

L'absorption des sels d'or administrés par voie rectale n'a pas fait l'objet d'études chiffrées. Toutefois Pouzet démontre dans sa thèse (Lyon 1951) que l'or est bien absorbé par cette voie. Le rein, le foie et la rate d'un cobaye auquel il a administré un suppositoire d'Allochrysine sont le siège de dégâts importants qu'il impute à l'or.

d) Conclusion.

De cette longue étude du métabolisme de l'or il faut retenir que :

- 1) IL EXISTE UN CONTRASTE ENTRE L'ABSORPTION RAPIDE ET REGULIERE DES SOLUTIONS, ET CELLE LENTE ET ANARCHIQUE DES PREPARATIONS INSOLUBLES (qu'elles soient huileuses ou en suspension colloïdale).
- 2) LE SANG TRANSPORTE L'OR, MAIS NE LE METABOLISE PAS. Son "véhicule" est essentiellement le sérum albumine. Les éléments figurés ne le fixent pratiquement pas.
- 3) LES SELS HYDROSOLUBLES (seuls utilisés en France) ENTRAINENT, LORS D'INJECTIONS REPETÉES A DOSES CROISSANTES UN ACCROISSEMENT DU TAUX PLASMATIQUE, TANDIS QU'UN TRAITEMENT HEBDOMADAIRE A DOSES FIXES LAISSE UNE CHRYSEMIE STABLE, montrant ainsi que l'or ne s'accumule pas dans le sang.
- 4) L'OR SE FIXE SUR LE S.R.E., S'ACCUMULE DANS LES TISSUS ET NE S'ELIMINE QUE TRES LENTEMENT.
- 5) L'ELIMINATION EST ESSENTIELLEMENT URINAIRE. Elle est d'autant plus lente que la dose injectée chaque semaine est plus grande.

On voit qu'une meilleure connaissance du métabolisme permet de fixer le rythme et le dose à employer pour provoquer une accumulation suffisante correspondant à la marge d'action thérapeutique :

100 mg d'Allochrysine par mois représente habituellement le dose efficace non toxique.

Malheureusement on ignore quelle est au juste la quantité d'or nécessaire pour que l'organisme puisse tenir en échec la maladie.

Il n'est pas certain qu'il existe une chrysémie "optimum".

Enfin, comme le font remarquer Smith et Rothermich (57) les variations individuelles sont nombreuses.

Il serait donc intéressant, par des dosages de l'or dans les milieux biologiques 11 - 12 - 39 - 26 de dépister les hypoexcréteurs voués aux accidents, et les hyperexcréteurs voués aux rechutes.

Une autre difficulté tient au fait que, comme nous le verrons plus loin, un certain nombre d'accidents sont indépendants des doses et résultent d'une idiosyncrasie brutale.

E - MODE D'ACTION.

La chrysothérapie est une thérapeutique empirique. En dépit de nombreuses recherches, son mode d'action reste inconnu, comme est toujours mystérieuse la cause de la polyarthrite rhumatoïde.

Diverses hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer ce mode d'action : elles l'ont toujours été par référence à l'hypothèse étiologique de la polyarthrite la plus en faveur à l'époque correspondante.

Ainsi on a successivement pensé que les sels d'or avaient une action antimicrobienne, hormonale, immunosuppressive, enfin antienzymatique.

D'abord utilisé, d'ailleurs de façon erronée, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, l'or fut expérimentalement essayé contre cette autre affection chronique qu'est la polyarthrite.

Devant les succès obtenus diverses explications ont été proposées, dont voici les principales :

I - ACTION BACTERICIDE.

Bien que sa pathogénie et son évolution soient différentes, la polyarthrite à Pleuro Pneumonia Like Organism (P.P.L.O.) des souris et des rats permet par ses ressemblances cliniques avec la maladie humaine, l'étude des médicaments. Elle est de plus très facile à reproduire et comme cette dernière, elle entraîne sur le plan clinique un gonflement articulaire des extrémités d'évolution extensive. Sur le plan anatomique, elle produit une inflammation à point de départ synovial, avec production d'un pannus attequant le cartilage puis l'os, le tout aboutissant à des déformations et à l'ankylose.

Sabin et Warren ont montré que cette polyarthrite guérit complètement si des composés adéquats d'or sont administrés dès le début de la maladie. (in 60)

Helman, par une seule injection d'or, protège la souris contre des doses fatales de *Streptobacillus moniliformis*(*)

D'autres auteurs ont montré que l'on pouvait même prévenir l'arthrite, si les sels d'or étaient injectés au plus tard quelques jours après l'infection.

Des doses insuffisantes par contre n'entraînent qu'une guérison incomplète et permettent les rechutes.

Rothbard, Angevine et Cecil préservent par la même thérapeutique le rat de l'arthrite induite par le streptocoque hémolytique, alors qu'ils ne la guérissent pas une fois qu'elle est apparue.(*)

Sabin a montré que l'action thérapeutique des sels d'or dépend de la concentration en or du composé et que, pour la souris, la toxicité dépend de la solubilité et de la nature du radical auquel l'or est lié.

Les plus efficaces et les moins toxiques contiennent des radicaux sulfurés. Selon certains auteurs les sels d'or agiraient même par ces groupements SH.

Les expériences de Libenson sur l'animal suggèrent que l'or contenu dans les tissus peut fixer le radical SH, modifiant ainsi de façon favorable pour le malade le métabolisme cellulaire.

Ce mécanisme paraît peu probable depuis que Preston et coll. ont montré l'efficacité de certains composés auriques non soufrés, tandis que Freyberg montrait l'inefficacité de préparations soufrées mais dépourvues d'or : nous verrons plus loin que cette polémique reste ouverte.

Si tous les sels d'or, sauf le sulfure d'or colloïdal, ont une action curative ou préventive sur la maladie expérimentale, ils n'ont aucune action antimicrobienne ni antivirale in vitro. Sabin l'a mis en évidence en montrant que des P.P.L.O. cultivés en présence de sels d'or efficaces in vivo, ne perdaient pas leur pouvoir de provoquer l'arthrite. Les sels d'or n'ont donc pas une action antibactérienne, mais modifieraient les cellules ou le sérum de l'hôte et favoriseraient sa lutte contre la maladie.

(*) in(60)

Ceci reste une fragile hypothèse : aucune preuve de l'étiologie bactérienne de la polyarthrite rhumatoïde n'a été donnée. Enfin Jessop et Currey (30) ont montré l'inefficacité de la chrysothérapie sur la polyarthrite du rat à adjuvant de Freund, affection beaucoup plus proche de la maladie humaine que celle induite par les P.P.L.O.

On ne peut donc tirer aucun argument convaincant de la pathologie expérimentale.

II - ACTION SUR LE SYSTEME RETICULOENDOTHELIAL (S.R.E.) (in 60)

L'étude du métabolisme a montré que les particules d'or étaient phagocytées par les cellules du S.R.E. Peut-être agissent-elles en stimulant leur fonction de défense ?

Pour Feldt, le médicament interviendrait sur ces cellules en tant que catalyseur. Pour Schreiner et Stépantschitz, l'or inhiberait la production des anticorps par le S.R.E. Quant à Ramos et Barros, ils estiment que la chrysothérapie bloque la production du "Rheumatoid Factor" en se déposant sur le S.R.E., blocage qui persisterait tant qu'il y a de l'or dans l'organisme, expliquant ainsi les rechutes si fréquemment observées plus ou moins longtemps après l'arrêt du traitement.

III - ACTION SUR LA SYNOVIALE.

Michelazzi admet que les jointures enflammées captent davantage d'or et explique ainsi l'effet local anti-inflammatoire. Si Lawrence a effectivement constaté que la synoviale enflammée contenait plus d'or qu'une synoviale normale, Freyberg, lui, ne l'a pas vérifié. (in 60)

Tout récemment, Norton, Lewis et Ziff (36) avaient cru pouvoir attribuer certaines modifications de la synoviale à l'or injecté localement. En fait les dépôts denses qu'ils ont observés au microscope électronique semblent dus à l'acide Thiomalique contenu dans la Myocrysine.

IV - ACTION "HORMONALE".

Depuis que les bienfaits de la corticothérapie sur l'inflammation rhumatoïde sont connus, on a suggéré que les sels d'or pourraient agir en stimulant l'axe hypophyso-surrénalien.

Roskam et coll. auraient effectivement trouvé chez 6 malades soumis à la chrysothérapie une élimination accrue des stéroïdes urinaires. Ils admettent cependant qu'à côté de l'effet hormonal, une action spécifique du produit est probable. (in 60).
Pour Bruce et Mackay l'ur ne modifie pas de façon significative l'excrétion des 17 Cétostéroïdes.

De même les modifications du rapport $\frac{Na}{K}$ dans la sueur avant et après traitement, étudiées par des auteurs scandinaves chez 20 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, ne permettent pas de conclure à une stimulation adrénocorticale. (From the department of physical Medicine and Rheumatokommune Hospital of Copenhagen).

V. EFFET DES SELS D'OR SUR LA REPOSE IMMUNITAIRE.

Une étude statistique recherchant les variations du taux de facteur rhumatoïde dans trois séries de polyarthrites séro-positives traitées l'une par la Myocrysine, la deuxième par les Antimalariques, la troisième par les Salicylés et les stéroïdes, a montré :

LA "NEGATIVATION" DE LA SEROLOGIE RHUMATOÏDE CHEZ 40 % DES MALADES TRAITÉS PAR L'OR, TANDIS QUE PLUS DE 90 % DE CEUX TRAITÉS PAR LA CHLOROQUINE ET LA QUASI-TOTALITÉ DE CEUX DU TROISIÈME GROUPE, RESTAIENT "SÉRO POSITIFS".

Il était tentant d'expliquer ces résultats par une action immuno-suppressive de l'or.

Cette hypothèse a été démentie par les récentes (1967) expériences de Persellin, Hess et Ziff (45) qui ont montré L'IMPUISSANCE DES SELS D'OR À INHIBER LA REPOSE CUTANÉE chez des animaux préalablement sensibilisés à la toxine diphtérique ou au dinitrochlorobenzène. Les sels d'or, même administrés à doses dix fois plus fortes qu'en clinique laissaient positive la cuti-réaction.

De même, les sels d'or n'empêchent pas le lapin de produire après injection d'Eschérichia Coli, une macro-globuline proche du facteur rhumatoïde.

EN EFFET, LA MESURE DU TAUX D'ANTICORPS (FACTEUR RHUMATOÏDE LIKE) AVANT ET APRÈS UN TRAITEMENT DE DEUX MOIS N'A PAS MONTRÉ DE VARIATIONS SIGNIFICATIVES DU TITRE.

LES SELS D'OR N'ONT DONC D'ACTION NI SUR LA REPONSE IMMUNITAIRE IMMEDIATE NI SUR LA REPONSE IMMUNITAIRE RETARDEE.

S'ils font baisser le taux du facteur rhumatoïde, c'est plutôt parce qu'au début tout au moins, ils freinent ou, parfois même, stoppent l'évolution de la maladie.

VI - ACTION PAR FIBRINOLYSE.

Une expérience portant sur 10 malades traités par le Thiosulfate aurosodique a montré que l'amélioration clinique constatée s'accompagnait chez sept d'entre eux :

d'une augmentation de la fibrinolyse du sang,
d'une diminution des α_1 globulines, du fibrinogène et de la vitesse de sédimentation.

On peut donc admettre avec ces auteurs que la Sanocrysine exerce un effet curatif sur la polyarthrite en accélérant la fibrinolyse du sang, peut-être indirectement en diminuant l'effet de l'antiplasmine sur les α_1 globulines. (4)

VII - FIXATION SUR LE COLLAGENE.

Dans l'hypothèse où la polyarthrite est une "affection du collagène" il était intéressant de rechercher le rôle éventuel de l'or sur ses constituants.

Adams, Bartl, Deyl et Rosmus (2) ont bien prouvé que l'or se fixait sur le collagène, cette fixation se traduisant au microscope électronique par la présence de stries.

Elle modifie les caractéristiques physicochimiques du collagène. Reste à démontrer qu'elle le protège des agressions.

VIII - ACTION SUR LES SYSTEMES ENZYMATIQUES CELLULAIRES.

Libenson a montré que les composés auriques bloquent dans l'organisme les groupements SH du glutathion, de la cystéine et d'autres combinaisons de sulfhydrile entravant partiellement les processus normaux d'oxydation et de réduction dans les cellules. (*)

Junquerra et Bieguelman, Parrot et West se sont demandés s'ils n'agissaient pas ainsi sur les mastocytes et n'inhibaient pas la libération par ces derniers d'Histamine et de Sérotonine. (*)

Or on sait que les mastocytes prolifèrent dans le tissu conjonctif des polyarthrites et qu'ils jouent un rôle dans la synthèse des mucopolysaccharides et de l'acide hyaluronique constituant du collagène.

Plus récemment, Persellin et Ziff (46) ont montré l'action inhibitrice des sels d'or sur les enzymes lysozomiaux dont on connaît le rôle primordial dans l'inflammation articulaire. Leur expérience a porté sur des macrophages de membrane péritonéale. Ils ont constaté QUE LES SELS D'OR ETAIENT ABSORBES PAR CES MACROPHAGES, SE FIXAIENT SUR LEURS LYSOZOMES TANDIS QU'APPARAISSAIT UNE DIMINUTION MARQUEE DE L'ACTIVITE DES DIFFERENTS ENZYMES LYSOZOMIAUX.

Ennis et Coll. (20) reprenant cette expérience ont mesuré les concentrations d'or capables d'inhiber les phosphatases acides, cathepsine et β Glycuronidases. Ils ont trouvé que 0,01 à 1 mg/ml d'or inhibe 50 à 60 % de l'activité de ces enzymes, et ce, indépendamment du PH et de tout effet de précipitation ou de chélation des ions nécessaires à l'activité enzymatique. Les agents fixant les sulfhydriles comme l'iodacétate, l'acide parachloraminobenzoïque, produisent la même inhibition. Celle-ci par contre est supprimée par l'adjonction de cystéine et de tout composé apportant en excès des groupements SH. L'ETUDE DE LA CONSTANTE DE MICHAELIS DES ENZYMES MONTRE QUE CETTE INHIBITION N'EST PAS COMPETITIVE mais due à l'altération par les groupements sulfhydriles des sites réactifs des enzymes.

Si l'on se souvient que la plupart des préparations auriques utilisées en clinique contiennent de tels groupements, le problème des rôles respectifs du métal et de ces liaisons SH se pose à nouveau. L'un et l'autre doivent avoir une action tantôt exclusive, tantôt synergique, tantôt antagoniste.

Si séduisante que soit cette hypothèse, elle ne résoud pas toutes les questions. On peut en effet se demander pourquoi, s'ils bloquent les enzymes lysozomiaux, les sels d'or sont incapables de prévenir ou de faire céder les autres types d'inflammation articulaire, pourquoi enfin, contrairement aux autres "anti-inflammatoires" leur action est-elle si inconstante ?

Sans doute ces problèmes pourront-ils être résolus par une meilleure connaissance de la pathogénie de la maladie rhumatoïde.

En attendant, et malgré quarante ans d'infatigables recherches la chrysothérapie garde tous ses mystères et est en 1969 comme elle l'était en 1929, une thérapeutique empirique.

F - TOXICITE.

Les contempteurs de la chrysothérapie accusent moins son efficacité douteuse que sa nocivité certaine.

Les incidents de la chrysothérapie sont fréquents. (Nous verrons plus loin que beaucoup lui sont sans doute attribués à tort).

Les accidents sont plus rares, surtout depuis ces dernières années. Bien que les traitements modernes aient transformé leur pronostic certains restent graves voire mortels.

Ils ont fait l'objet d'innombrables publications : signalons les articles de R. Mignot et H. Mollard et de J. Brouet-Sainton dans l'Encyclopédie médico-chirurgicale, les thèses d'Aschery, de Braillon, de Boule, de Bourgeois de Stefanescu. La plupart de ces travaux se rapportent à la clinique des accidents, laissant dans l'ombre leur pathogénie, de sorte qu'il est difficile de départager dans le déterminisme des troubles observés, ce qui revient à la toxicité propre de l'or et aux susceptibilités individuelles.

I - DESCRIPTION CLINIQUE DES ACCIDENTS.

Du point de vue clinique, la symptomatologie des accidents auriques est bien connue.

Nous ne parlerons que pour mémoire des accidents immédiats, rappelant la **crise nitroïde**, qui étaient l'apanage de la voie veineuse et ne se voient plus aujourd'hui.

Nous ne parlerons pas davantage des malaises bénins du type lipothymique qui se manifestent au moment de l'injection, ni des nausées, vertiges, troubles vasomoteurs ou légère montée thermique, qui la suivent de quelques heures. Toutefois ces réactions commandent une certaine prudence car elles peuvent être le signe prémonitoire d'accidents plus ou moins sévères.

1°) Les troubles digestifs.

Ils surviennent en cours ou en fin de traitement et sont d'intensité variable.

- 1 - Il peut s'agir de nausées, accompagnées ou non d'anorexie, plus rarement de vomissements, de diarrhées, de subictère. Lorsqu'ils surviennent le lendemain d'une injection ces troubles indiquent une mauvaise tolérance de la médication aurique : ils cessent d'ailleurs avec elle.
- 2 - Chez les insuffisants hépatiques légers et surtout chez les éthyliques, comme l'étude du métabolisme le laissait prévoir, la chrysothérapie doit être conduite avec d'infinies précautions.

Il ne faut pas attendre une perturbation des épreuves fonctionnelles, qui sont le plus souvent normales, mais interrompre la cure si des pigments biliaires apparaissent dans l'urine.

2°) Les accidents hépatiques.

Rares, ils s'observent avec prédilection chez les éthyliques et les insuffisants hépatiques, ceux-ci doivent donc être soustraits à ce traitement.

Ils se bornent généralement à un ictère de type catarrhal qui débute assez précocement et est annoncé par l'apparition de pigments biliaires.

L'ictère malin est exceptionnel.

Il faut signaler la possibilité d'apparition d'un "ictère de la seringue" chez des malades qui reçoivent un grand nombre d'injections.

3°) Les accidents neurologiques.

Ils ne seront cités que pour mémoire malgré la très abondante littérature qu'ils ont suscitée vers les années 35. Ces polynévrites étaient peut-être dues aux fortes doses utilisées à l'époque. IL EST PLUS VRAISEMBLABLE ENCORE QUE LES NEUROPATHIES OBSERVEES TEMOIGNAIENT SOIT D'UNE AMYLOSE SOIT D'UNE ANGEITE TYPE P.A.N. REVELATRICE D'UNE POLYARTHRITE MALIGNE.

4°) Les accidents cutanés.

Ce sont les plus fréquents : tout peut se voir, depuis le simple érythème ou prurit localisé jusqu'à la redoutable érythrodermie généralisée.

Toute lésion cutanée préexistante passe pour en favoriser l'éclosion et au premier chef les lésions eczémateuses.

IL FAUT REDOUBLER DE PRUDENCE DANS LES POLYARTHrites ATYPIQUES SURTOUT SI CLINIQUE OU BIOLOGIE FONT SUSPECTER UN LUPUS.

Plusieurs travaux, dont certains récents, ont rappelé les dangers de l'or chez les lupiques. Or on sait que certains lupus prennent le masque d'une P.R. Dans ces cas l'or risque de révéler la vraie maladie ou d'en déclencher une poussée.(32), d'où la règle de rechercher systématiquement avant chrysothérapie : cel LE, anticorps antinucléaires et anticorps anti disoxyribonucléique (D.N.A.). Quant au psoriasis, son rôle dans l'apparition d'accidents cutanés est diversement apprécié : pour les auteurs lyonnais, il constitue au même titre que toute lésion cutanée une contre-indication formelle, pour Wiessenbach confirmé par Freyberg (24) la polyarthrite psoriasique serait une excellente indication du traitement aurique qui améliorerait à la fois les signes articulaires et cutanés.

RAREMENT BRUTAUX, LES ACCIDENTS CUTANES SONT GENERALEMENT PRECEDES DE PRURIT OU D'ERYTHEME LOCALISE DONT L'APPARITION A DONC LA VALEUR D'UN SIGNE D'ALARME.

Ils sont soit précoces, de type "allergique", soit tardifs, pouvant même apparaître après la fin de la cure, et de type "toxique" par surcharge".

a) Les uns sont bénins :

Il s'agit en général d'érythèmes prurigineux localisés ou généralisés, ces derniers pouvant s'accompagner de phénomènes généraux (fièvre, vomissements, diarrhée, albuminurie discrète). Ils durent 8 à 15 jours et se terminent par une desquamation furfuracée.

Parfois c'est une alopecie que le malade signale : là encore il faut se méfier d'un Lupus.

- b) Beaucoup plus graves, parfois même mortelles avant la découverte des traitements modernes, sont les érythrodermies auriques.

Elles sont généralement précoces, souvent d'installation rapide, mais jamais brutales.

Il en existe deux grands types :

1) La grande érythrodermie dont

- α - La forme majeure est du type vésiculo oedémateux.

Le malade est couvert d'un érythème diffus, un important oedème infiltre la face et les membres. L'aspect chagriné de l'épiderme traduit la vésiculation intra-épidermique qui donne rapidement naissance à un suintement abondant.

Il s'y associe une atteinte sévère de l'état général avec fièvre, oligurie, prostration, volumineuses adénopathies et éosinophilie.

Les complications étaient fréquentes autrefois (surinfection cutanée, pulmonaire, septicémie) et mettaient en jeu le pronostic vital.

Ailleurs l'évolution se prolongeait des mois, les vésicules faisant place à de larges placards desquamant en grands lambeaux.

- β - Plus souvent l'érythrodermie est de type érythémato-squameux avec oedème discret et plage de suintement limitée au cou et aux plis.

- γ - Parfois il s'agit d'un lichen plan post-aurique à forme érythrodermique.

Sur un fond d'érythrodermie érythémato-squameuse, alternant avec des zones de peau saine, le lichen plan affirme sa personnalité par l'existence de lésions papuleuses, ou d'une pigmentation violine en plaques. Dans cette forme, il faudra rechercher un lichen plan buccal érosif souvent associé, sous forme d'une stomatite nacrée et érosive.

2°) On a signalé des dermatoses urticariennes ou eczématiformes et des kératodermies. Enfin, l'or peut donner à la peau une coloration foncée : c'est la Chrysocyanose.

On voit donc que l'aide du dermatologiste sera souvent précieuse.

5°) Les accidents muqueux.

Ils sont essentiellement représentés par la stomatite aurique, heureusement rare dans sa forme majeure qui est très douloureuse et très tenace.

Elle a pour caractères principaux d'être blanchâtre (les malades semblent avoir bu du lait), étendue et douloureuse. Elle débute par une rougeur diffuse à laquelle succèdent des érosions lichénoïdes de l'épithélium, puis des ulcérations qui se détergent et cicatrisent en une quinzaine de jours, parfois beaucoup plus.

Il existe des formes atypiques ou associées. On a même signalé, à titre exceptionnel, des aurides oculaires et génitales.

6°) Les accidents rénaux.

Ils sont signalés par une protéinurie à laquelle ils se résument le plus souvent, d'où la règle de pratiquer un examen d'urine avant chaque injection et d'arrêter le traitement si une albuminurie est décelée. Cette deuxième règle en fait n'est pas impérative, des traces d'albumine pouvant apparaître de façon transitoire chez des sujets normaux. LA DECOUVERTE D'UNE PROTEINURIE DISCRETE DOIT FAIRE RENFORCER LA SURVEILLANCE, MAIS ELLE NE DEVIENT INQUIETANTE QUE SI SON TAUX DEPASSE 5 A 10 mg PAR 24 HEURES, S'ACCROIT D'UNE FOIS SUR L'AUTRE, ENFIN ET SURTOUT S'ACCOMPAGNE DE MODIFICATIONS DU SEDIMENT URINAIRE. Elle impose alors l'arrêt du traitement. Elle doit faire rechercher un lupus. La notion de terrain a aussi une importance considérable et dans les cas douteux une exploration fonctionnelle rénale pourra mettre en évidence une insuffisance fonctionnelle latente.

On peut observer des atteintes plus sévères mais elles demeurent exceptionnelles.

Elles sont de trois types :

- a) Néphrose lipoïdique (48)
- b) Glomérulonéphrite aigue oedémateuse (17) ou azotémique
- c) Syndrome néphrotique atypique (8)

Leur pathogénie est imprécise. Elle se réfère à l'élimination imparfaite de l'or qui s'accumule dans le rein et se comporte comme un antigène vis à vis des cellules rénales.

7°) Les accidents sanguins.

Ils sont exceptionnels mais l'un d'entre eux est redoutable du fait de sa sévérité et surtout de sa brusque apparition. Contrairement à tous les autres la myélose aplasique est absolument imprévisible.

La chrysothérapie entraînerait certaines modifications de la formule sanguine (16) d'où la règle de pratiquer un hémogramme au début et à la fin de chaque cure.

Des études expérimentales ont montré que généralement la mise en route du traitement était suivie d'une légère diminution des éléments figurés, bientôt corrigée, sans modification de la formule leucocytaire.

Une éosinophilie progressive serait pour certains un signe d'intolérance.

En cas de saturation on assisterait à l'apparition d'une leucocytose avec élévation du taux des polynucléaires neutrophiles.

Cliniquement les accidents sanguins se répartissent en deux groupes.

1) Les syndromes hémorragiques.

- Soit hémorragie isolée (épistaxis par exemple).
- Soit manifestation purpurique allant du purpura simple au purpura aigu hémorragique avec diminution des plaquettes, augmentation du temps de saignement, signe du lacet et hémorragies abondantes pouvant aboutir au collapsus.
- Soit enfin hémorragie par fibrinolyse (4).

2) Les syndromes agranulocytaires : ce sont les plus redoutables.

Il s'agit d'aplasie partielle ou globale se traduisant par anémie, granulopénie, purpura, hémorragie, ictère. Ils résultent d'une idiosyncrasie brutale que rien ne permet de prévoir.

II - PATHOGENIE DES ACCIDENTS.

Malgré de nombreuses recherches elle reste le plus souvent mystérieuse. Plusieurs théories ont été proposées.

1°) Théorie toxique.

Bien qu'il soit expérimentalement démontré que l'or, comme d'ailleurs tous les métaux lourds, a une action toxique directe sur la cellule, ce mode d'action ne peut être raisonnablement invoqué que pour les néphrites tardives survenant au cours de traitement prolongé à fortes doses.

En effet, aux doses habituellement utilisées en thérapeutique, si l'élimination est convenable, la concentration d'or dans les tissus reste très inférieure à la concentration toxique. Arthur Lober a montré que les éruptions cutanées s'observaient pour des taux sanguins inférieurs à 75 μ g %.

Des mesures de chrysémie pourraient donc donner des renseignements utiles pour la poursuite du traitement.

2°) Plus vraisemblable est la théorie "allergique".

De nombreuses constatations militent en sa faveur :

- survenue parfois très précoce des accidents ;
- apparition de signes d'intoxication après une deuxième injection pratiquée plusieurs mois après l'arrêt d'un traitement qui n'avait donné aucun signe d'intolérance ;
- pour certains une éosinophilie annoncerait ou accompagnerait souvent les accidents.

Par contre, tous les tests intradermiques à l'or se sont révélés négatifs.

Tout récemment, Denman E.J. et Denman A.M. (15), ont montré qu'un certain nombre d'accidents de l'or étaient bien de type hyperimmunitaire.

Le test de transformation lymphoblastique a été positif chez les six malades qui avaient développé au cours du traitement des accidents hématologiques (thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire) chez un des six malades qui avaient fait une éruption cutanée, chez un des douze malades qui n'avaient pas donné de signes d'intolérance en cours de traitement mais avaient développé une éruption un peu plus tard.

LE TEST A ETE NEGATIF POUR LES AUTRES MEDICAMENTS SAUF CHEZ UN MALADE QUI AVAIT DEVELOPPE UNE ANEMIE APLASTIQUE SANS ASSOCIATION OR-PHENYLBUTAZONE.

Tous les malades ont réagi à la Phytohéماغlutinine. Ce test a donc un intérêt certain pour le diagnostic des accidents sanguins dus à l'or.

Il indique qu'une partie au moins de la toxicité du produit est d'origine immunologique.

Il n'est malheureusement pas certain qu'il permette de les prévoir.

LE MECANISME EST SANS DOUTE PLUS COMPLEXE ET PAS UNIVOQUE.

Huriez fait intervenir dans le déterminisme de ces accidents l'imprégnation de l'organisme par l'or, l'intolérance par dépassement du seuil individuel, la sensibilisation et parfois la surinfection.

III - FREQUENCE ET REPARTITION DES ACCIDENTS.

Ils sont actuellement non seulement moins graves (du fait des traitements spécifiques), mais aussi moins fréquents (du fait d'une meilleure connaissance de leurs signes d'alarme).

Freyberg donne le chiffre de 37 % d'accidents dont 5 % sévères. Selon lui, la mortalité qui était de 3 % en 1935 était déjà tombée à 0,5 % en 1939.

Mazade (60), dans une statistique récente portant sur 100 malades aboutit à des conclusions encore plus optimistes puisqu'il trouve une mortalité nulle, les accidents se réduisant à 25 % selon la répartition suivante :

Albuminurie isolée	9 %
Eczéma	8 %
Troubles digestifs	4 %
Néphrite	2 %
Stomatite	2 %

Forestier (23) a pu traiter sans incidents pendant plus de 2 ans (de 2 à 20 ans), 246 de ses 435 malades. Parmi les autres,

- 145 ont présenté des incidents cutanéomuqueux bénins (prurit, érythème passager, placard érythémateux) qui l'obligèrent parfois à employer "des anti-allergiques" et des éliminateurs, parfois à suspendre temporairement le traitement. Celui-ci a finalement été abandonné dans moins de 10 % des cas.
- 50 ont présenté des accidents viscéraux soit légers (albuminurie), soit plus sérieux (néphrite, hépatite ou colite).
- 12 ont présenté des accidents plus sévères (agranulocytoses et thrombopénie) qui purent être jugulés.
- 4 fois la situation fut très grave.
- 2 fois l'issue fut fatale par hémorragie profuse.
- 21 de ces malades ont eu des manifestations polyvalentes.

Ce travail ayant sélectionné les sujets traités plus de 2 ans ne tient pas compte des accidents précoces et tend donc à en minimiser la fréquence. Par contre, l'expérience s'étant poursuivie de 2 à 20 ans, elle donne une idée assez exacte de la tolérance au long cours de la chrysothérapie.

L'expérience conduite en 1960 par le sous-comité de recherche de l'Empire Rheumatism Council (19) a l'intérêt de montrer qu'un certain pourcentage d'accidents habituellement imputés à la chrysothérapie surviennent aussi chez des malades recevant du placebo.

En effet, dans cette expérience, si 35 % des malades traités présentèrent des accidents, 16 % des témoins accusèrent aussi des troubles ! Les plus fréquents étant les accidents cutanés et muqueux (stomatite), les albuminuries, oedèmes et malaises de tous types. Mais ne connaît-on pas la banalité de ces symptômes chez des sujets observés pendant de longs mois ?

Enfin, contrairement à une opinion communément admise, les malades qui avaient manifesté des intolérances à l'or ne furent pas plus améliorés : au contraire, le nombre d'articulations atteintes au 12e mois était plus grand dans cette série.

IV - PREVENTION DES ACCIDENTS.

Elle repose sur les règles suivantes :

- 1°) Respecter les contre-indications, c'est-à-dire soustraire à ce traitement les malades porteurs d'eczéma, ceux qui présentent une insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique, des altérations sanguines, ainsi que ceux qui ont fait un accident certain lors d'un essai antérieur.
- 2°) Connaître les signes d'alarme et les indiquer aux malades.
 - Prurit et à fortiori éruption.
 - Albuminurie et présence de pigments biliaires.
 - Goût métallique dans la bouche.
 - Modification de la formule sanguine (eosinophilie, baisse des globules), ecchymose ou epistaxis.

Si certains commandent l'arrêt immédiat et définitif du traitement, les autres doivent seulement faire redoubler de vigilance, diminuer les doses, espacer les injections ou entreprendre un traitement approprié.

Il faut savoir que beaucoup des symptômes constatés sont en fait contingents. Il serait donc regrettable de priver définitivement des malades d'un traitement peut-être bénéfique pour un "soi-disant accident" dont il n'est pas responsable.

3°) Pratiquer une surveillance régulière consistant en :

- Recherche d'albuminurie avant chaque injection.
- Hémogramme, temps de saignement et recherche d'un signe du lacet avant traitement, puis un hémogramme après chaque cure ou tous les 6 mois en cas de traitement continu.
- Recherche de pigments biliaires dans les urines.
- Savoir qu'une chute brutale de la vitesse de sédimentation est pour certains le signe prémonitoire d'une intoxication imminente. Selon Lawrence il existe une relation inverse entre les manifestations toxiques de l'or et la V.S.
- Bien qu'il ne soit pas toujours possible d'équilibrer le traitement en se fiant au taux d'or plasmatique ou urinaire (il n'y a pas de parallélisme entre ces taux et les manifestations d'intolérance), l'expérience montre qu'un certain nombre d'accidents sont dus à des surdosages.

NOUS VERRONS QUE LA PRESCRIPTION DE DOSES MODEREES A INTERVALLES ESPACES REDUIT CONSIDERABLEMENT LES RISQUES POUR UN RESULTAT AUSSI SATISFAISANT, VOIRE MEILLEUR.

V - TRAITEMENT DES ACCIDENTS.

- 1°) Les plus bénins cèdent à la réduction ou à l'espacement des doses. Ils nécessitent rarement l'arrêt du traitement ou le secours d'"antiallergiques".
- 2°) Les accidents sévères et au premier chef la grande érythrodermie et la myélose aplasique imposent un traitement d'urgence. ILS RESTENT EXCEPTIONNELS ET, L'APLASIE MISE A PART, ILS N'APPARAISSENT JAMAIS BRUTALEMENT MAIS SONT TOUJOURS PRECEDES DE SIGNES D'ALARME.

Leur pronostic a été transformé par la découverte des chélateurs. Ces produits sont capables de débarrasser très rapidement l'organisme de l'or qu'il a accumulé.

a) Le plus ancien est le B.A.L. ou 2-3 dimercaptopropanol.

Il a donné de bons résultats dans le traitement des accidents cutanés, sanguins et rénaux. Il est d'autant plus efficace qu'il est employé plus précocement. Il s'injecte par voie intra-musculaire à la dose de 2,5 mg/kg et au rythme de 4 injections par jour pendant 2 jours puis de 2 par jour les 8 jours suivants.

Il n'est pas très bien toléré. On l'a accusé d'avoir provoqué des abcès de la fesse et des néphrites. Il est pratiquement abandonné.

Son action, comme celle des autres chélateurs, est due à la plus grande affinité de ses groupements sulfhydriles pour l'or que ceux des enzymes qui fixaient le métal. Il y a formation d'un complexe or - dimercaptol qui s'élimine tel quel dans l'urine.

b) Les dérivés cortisoniques sont le traitement de choix de l'érythrodermie aurique. Leur résultats sont appréciables bien que moins constants en cas de néphropathie ou d'accident sanguin.

c) Après le B.A.L. d'autres chélateurs plus efficaces et moins toxiques ont été découverts.

Ils représentent l'arme la plus moderne capable de juguler les accidents aigus. Ils donnent également des résultats spectaculaires sur les lésions cutanées remontant à plusieurs années.

Les principaux utilisés sont le Thiomalate de Soude, l'E.D.T.A. calcique, et tout récemment la D-Penicillamide (21) qui, à la dose de 2 g/j triple la chrysurie et peut même la faire réapparaître deux ou trois mois après l'arrêt de l'or. Le traitement se conduit de la façon suivante : après recherche et dosage de l'or dans l'urine, il faut instituer d'urgence une perfusion contenant 0,5 g du produit (pour l'E.D.T.A. calcique) dilué dans 250 cc de glucosé. Les perfusions seront répétées 10 jours de suite. Les résultats sont spectaculaires.

- Sur le plan biologique les dosages urinaires journaliers montrent un accroissement considérable du taux d'or éliminé.

Cette élimination est maximum 48 heures après le début du traitement et se poursuit ensuite à un taux moindre tant que tout l'or n'a pas quitté l'organisme.

- Parallèlement, les signes cliniques s'amendent : dans le cas d'une érythrodermie, le prurit disparaît en 48 heures tandis que régresse l'érythème. L'amélioration se poursuit après l'arrêt du traitement et la peau redevient normale en une quinzaine de jours.
- Il est conseillé de faire une nouvelle perfusion quelques mois plus tard pour vérifier la disparition de toute trace d'or.
- Dans les formes chroniques (lésions cutanées anciennes) on peut faire suivre le traitement d'attaque d'une cure d'entretien poursuivie plusieurs mois.
- Ces produits sont habituellement bien tolérés. A titre exceptionnel on a signalé après une cure de D-Pénicillamide des aplasies médullaires et des syndromes néphrotiques.

VI - EN CONCLUSION : moyennant les précautions suivantes la plupart des accidents de la Chrysothérapie peuvent être évités. Il faut donc :

- 1°) Reconnaître et éliminer les sujets porteurs de tares rénales, sanguines ou hépatiques, de lésions cutanées, ceux chez qui un traitement antérieur a entraîné des accidents et enfin s'abstenir d'utiliser ce traitement pour les polyarthrites lupiques, les polyarthrites malignes et autres connectivités à masque de polyarthrite rhumatoïde.
- 2°) Observer une surveillance régulière de la peau, du sang et des urines.
- 3°) Connaître et indiquer au malade les signes d'alarme.

4°) Eviter les surdosages en vérifiant la bonne élimination urinaire et l'absence d'accumulation sanguine. (Les nouvelles méthodes de dosage spectrophotométrique de l'or dans les milieux biologiques pourront peut-être rendre de précieux services à cet égard. Elles ont en effet montré que certains sujets ne tolèrent qu'1,2 g d'or, c'est-à-dire moins que la dose totale d'une cure. Chez eux, si l'on poursuit le traitement, on risque d'entraîner outre les accidents classiques, une poussée évolutive sévère et durable par excès de dose.)

Grâce aux traitements modernes, (chélateurs et corticoïdes), les plus sévères et les plus traînants d'entre eux autrefois, telle la grande érythrodermie, sont assez rapidement jugulés.

De plus, la quasi certitude de leur action curative permet, en redoublant de vigilance, de ne pas interrompre immédiatement un traitement qui aurait pu être bénéfique, devant une albuminurie inférieure à 0,10 g ou une éruption mal étiquetée. Il faut savoir que l'une et l'autre peuvent être banales, étant donné la longueur des cures. Si leur survenue doit inciter à la prudence, si elle réclame parfois la prescription d'hypoallergisant ou commande la réduction des doses, ce n'est que leur persistance, et à fortiori leur aggravation, qui imposent l'arrêt généralement définitif du traitement.

Enfin il ne faut pas perdre de vue que, si la plupart des accidents peuvent être évités ou traités, l'agranulocytose, le plus grave d'entre eux, reste à chaque instant possible, sans que rien jusqu'alors ne permette de le prévoir.

Mais aucune thérapeutique n'est dépourvue de risques : pour chaque traitement, ils doivent être mis en balance avec les avantages escomptés. De même que l'utilisation de la Tifomycine est justifiée dans le traitement de la fièvre typhoïde, la Phénylbutazone dans celui de la pelvispondylite, l'or doit être tenté dans la polyarthrite rhumatoïde chaque fois qu'il n'y est pas contre-indiqué.

Ceux qui redoutent tant les accidents sanguins de l'or, ne distribuent-ils pas "larga manu" de nombreuses spécialités contenant, parfois sans qu'ils le sachent, du Pyramidon ?

G - EXPERIMENTATION CLINIQUE.

I - INTRODUCTION.

La chrysothérapie restant, en dépit des multiples recherches, une méthode empirique, c'est à l'expérimentation clinique que l'on doit la preuve de son efficacité.

Dans une maladie aussi capricieuse que la Polyarthrite Rhumatoïde, dont l'évolution, par poussées entrecoupées de rémissions plus ou moins longues et complètes, est imprévisible, il faudra, pour rapporter à la thérapeutique l'amélioration observée, utiliser des méthodes statistiques rigoureuses. Nous verrons que la technique de traitement en "double aveugle" qu'utilisent les Anglo-Saxons répond à ces exigences.

Si l'efficacité des sels d'or est à peu près unanimement reconnue aujourd'hui, bien que certains auteurs dont Rejholec la nient toujours, il n'est peut-être pas inutile de rappeler que la preuve en a été donnée il n'y a pas si longtemps par Short et Bauer dans leur "description du cours naturel de la maladie". En effet, le besoin de connaître l'évolution spontanée de l'affection a poussé ces auteurs à observer durant 10 à 20 ans 293 patients atteints de "Rheumatoid Arthritis" ; ils ont refusé à ces malades tout autre traitement que l'Aspirine et la physiothérapie.

Cette expérience, bien que fondamentale parce que reposant pour la première fois sur une méthode objective, critique et comparative, est sujette à discussion : d'une part les Anglo-saxons englobent sous le terme de "Rheumatoid arthritis" à la fois des polyarthrites et des pelvispondylites rhumatismales, d'autre part, ces auteurs n'ont porté qu'un jugement d'ensemble sur l'évolution naturelle de la maladie sans étudier un à un ses différents signes cliniques, biologiques et radiologiques.

Il est donc difficile de comparer leurs résultats à ceux des méthodes suivantes.

D'innombrables expérimentations cliniques, de valeur inégale d'ailleurs, ont été faites depuis 25 ans, nous ne ferons que les citer (tableau page suivante) (24), nous réservant de détailler les plus intéressantes et les plus démonstratives.

Expérimentateur	Année	Nombre de cas	Durée de l'observation en années	Arrêt ou grande amélioration %	Amélioration modérée %	Amélioration faible, amélioration %	Importance de l'amélioration en années	Repos après arrêt du traitement	Toxicité %
Forestier	1935	55	6	75			2 à 3		
Gertzel, Gerland et Gault	1937	690		66,7	13	6,2		20,9	40
Gershon, Grahbe et Gryn	1939	80	1 à 5	43,7	38,7			10,4	23,7
Geldie	1939	400	$\frac{1}{2}$ à 4	76	10,5			18,5	17
Legrand et M. Simon	1941	139	1 à 5	56,8	24,5	14	1 à 3	13,7	12,9
Smith et Freyberg	1941	90		61			$\frac{1}{2}$ et +		33
Davies, Bots et Tyron	1941	100		51	25	9	$\frac{1}{2}$ à 2	12	50
Gardner	1941	250		40	40			12	8,4
Occl, Kammann et de Prune	1942	25	1 à 5	66	20		$\frac{1}{2}$ à 5	4	42
Leichtentritt	1942	101	1 à 3	60		12	1	55	38
Hartung	1943	26		54				21	
Graham et Fletcher	1943	95	1 à 3	67	20				51,5

Expérimentateur	Année	Nombre de cas	Durée de l'observation en années	Arrêt ou grande amélioration %	Amélioration modérée %	Faible amélioration %	Durée de l'amélioration en années	Récidive après arrêt du traitement %	Toxicité %
Rawls	1944	100	1 à 4	53	21	12			42
Robinson	1944	200	1 à 5	50		25			
Oren	1946	250		84,5			1 en moyenne	7,2	4,6
Ragan et Tyson	1946	142	3 à 6 $\frac{1}{2}$	50	39			75	30
Rose	1947	91	$\frac{1}{2}$ à 1	73	11	5,5			20
Waine, Baker et Mettier	1947	58	3	20,7	36,2	24,1			50
Browning	1947	47	$\frac{1}{2}$ à 6	23				4	50
Sundelin	1948	244	1 à 12		90				50
Cohen, Dubbs et Goldman	1948	475		68,3		21,1			21
Adams et Cecil	1950	106	$\frac{1}{2}$ à 5	70,8	17			26,1	48,6
Cecil et Kammerer	1951	49	1 à 10	68					
Snorason	1952	295	4	72					
Schwartz, Blain, Geiger et Hartung	1954	56	3	3,6	37,5	32			14
Lockie et Riordan	1958	369	$\frac{1}{4}$ à 25	8	49	35			
TOTAL		7693						24,3	32,2

II - EXPERIENCE DE FORESTIER. (23)

C'est à lui que revient le mérite d'avoir, par une étude rigoureuse et longtemps poursuivie, donné les règles d'utilisation classique de l'or pour le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde.

Après quelques années de tâtonnements pour en établir les indications, contre-indications et la posologie, l'Ecole d'Aix-les-Bains a adopté depuis maintenant 30 ans une technique de traitement de cette affection essentiellement chronique et progressive.

En 1959, Forestier et Certonciny rapportaient au quatrième Congrès de Rhumatologie d'Istanbul leur expérience : celle-ci porte sur 435 polyarthrites rhumatoïdes soumises méthodiquement à l'action des Sels d'Or. Leurs malades ont été suivis de 2 à 20 ans.

1°) Critères de sélection.

Ils n'ont conservé que :

- a) Les malades pour lesquels le diagnostic était certain et l'évolution de la maladie supérieure à 6 mois.
- b) Ceux chez lesquels un traitement régulier comportant au moins 3 séries de 1 g à 1,5 g (administrés par voie intraveineuse ou intramusculaire) et totalisant au moins 3 g de produit actif, avait pu être étalé sur 2 ans au plus.
- c) Ceux qu'ils ont pu observer pendant un minimum de 2 ans.

2°) Technique d'observation.

Deux praticiens, Forestier et Certonciny, ont recueilli seuls les observations cliniques et ont codifié les résultats à l'aide de signes conventionnels portés sur des figurines.

Les examens biologiques (V.S., tests hépatiques, hémogramme) ont été pratiqués au minimum avant et après chaque série. Une recherche de protéinurie a précédé chaque injection. Des radiographies ont été prises plusieurs fois à quelques années d'intervalle.

3°) Modalités du traitement.

- a) Choix du sel : ils ont utilisé des sels contenant 30 à 50 % d'or métal.
- b) Dose : après avoir testé la sensibilité de leur malade avec quelques gouttes de préparation, ils leur ont ensuite injecté 10 cg de produit.
- c) Rythme : les malades ont reçu une injection tous les 5 ou 7 jours.
- d) La dose totale par cure a été de 1,2 g à 1,5 g.
- e) Rythme des cures : ils ont observé un intervalle de 6 semaines entre les deux premières, de 2 à 3 mois entre la troisième et la quatrième. Le rythme des cures suivantes fut variable et fonction de l'amélioration clinique et biologique. Ce traitement d'entretien a été poursuivi au rythme moyen d'une ou deux cures par an pendant aussi longtemps que persistaient des signes inflammatoires ou d'évolutivité et qu'un effet thérapeutique continuait à se manifester. Ainsi certains de leurs malades ont-ils reçu plus de 20 séries.

4°) Matériel d'observation.

Ils ont sélectionné 435 polyarthrites d'âge variable.

Un tiers de ces malades avaient moins de 40 ans.

84 % étaient des femmes.

L'ancienneté de la maladie se répartissait de la façon suivante :

: Ancienneté de	: Moins	: 1 à 5	: plus de	:
: la maladie	: d'1 an	: ans	: 5 ans	:
: -----	: -----	: -----	: -----	:
: Pourcentage de	: 20	: 40	: 40	:
: malades	:	:	:	:

La durée d'observation a varié de 2 à 20 ans.

:	Durée	:	2 à 5	:	5 à 10	:	10 à 20	:	plus de :
:	d'observation	:	ans	:	ans	:	ans	:	20 ans :
:		:		:		:		:	
:	Pourcentage de	:	33	:	36	:	24	:	7 :
:	malades	:		:		:		:	

Ont donc été éliminés les malades perdus de vue avant 2 ans.

5°) Critères de dépouillement.

Trois types de bilans ont été dressés.

Un bilan évolutif en 3 degrés (tableau I), destiné à exprimer la sévérité d'évolution globale de la maladie et fondé sur les signes généraux, la sédimentation globulaire, l'extension des atteintes, l'intensité des fluxions articulaires et péri-articulaires. Pour chaque malade un bilan a été dressé avant traitement et selon ces critères, bilan qui a permis de les séparer en trois groupes correspondant à trois degrés de sévérité évolutive.

./.. Tableau 1
page suivante

TABLEAU I
SEVERITE (a)
BILAN EVOLUTIF

: Symptômes	:	:	: Extension des:	Intensité des	:
ré: généraux	:	Sédimentation:	atteintes	:fluxions arti-	:
:	:	:	:	:culaires et	:
:Température	:	:	:	:périarticulaires:	:
:Poids	:	:	:	:	:
:Tonus	:	:	:	:	:
:Pas d'atteinte:	:	:	:	:	:
:générale	:	:	:	: Fluxions	:
:Pas de tempé-	:	Moins de	: Pauci-	: discrètes et	:
:rature	:	10	: articulaire	: mobiles	:
:Pas d'amaï-	:	:	:	:	:
:grissement	:	:	:	:	:
:Pas d'anémie	:	:	:	:	:
:Légèrement	:	:	:	:	:
:subfébrile	:	:	:	:	:
:(moins de 38)	:	:	: Plusieurs	: Fluxions plus	:
:Petit amaï-	:	10 à 35	: articulations:	: accentuées	:
:grissement	:	:	:	:	:
:Petite anémie	:	:	:	:	:
:Leucocytose	:	:	:	:	:
:modérée	:	:	:	:	:
:Amaigrissement:	:	:	:	:	:
:important	:	:	: Multi-	:	:
I :Fébrile	:	Plus de 35	: articulaire	:Grosses fluxions:	:
:Teint café au	:	:	:	:	:
:lait	:	:	:	:	:
:Anémie	:	:	:	:	:

) Critères personnels.

De même, un bilan de l'évolution anatomique comportant quatre stades (tableau 2) et un bilan de la capacité fonctionnelle comportant quatre classes (tableau 3) ont permis d'obtenir des séries de malades homogènes et de ce fait statistiquement comparables.

TABEAU 2

CLASSIFICATION D'APRES L'ETAT ANATOMIQUE (b)

: Signes	: Lésions	: Attitudes	:
: radiologiques: Amyotrophie: articulaires: vicieuses: Ankylose	: extra -	:	:
:	: (Nodosités	:	:
:	: Téo-	:	:
:	: synovites):	:	:
: Ostéoporose	:	:	:
: parfois	:	:	:
: Absence de	: 0	: 0	: 0
: lésions des-	:	:	:
: tructrices	:	:	:
: Ostéoporose	:	:	:
: Possibilité de	: De	:	:
: légères des-	: voisinage	: Inconstance:	: 0
: tructions car-	:	:	:
: tilag. ou sous:	:	:	:
: chondrales	:	:	:
: Ostéoporose	:	: Subluxation:	:
: Destruction	:	: Déviation	:
: cartilagineuse: Généralisée: Inconstance: cubitale	:	:	: 0
: Destruction	:	: Hyperexten-	:
: osseuse	:	: sion	:
:	:	: Phalanges	:
: id. que III	:	:	: Ankylose
: avec ankylose	: Généralisée: Inconstance: id. que III:	:	: fibreuse
: osseuse	:	:	: ou osseuse

(b) Critères thérapeutiques de A.R.A. 1949.

TABLEAU 3

CLASSIFICATION D'APRES LA CAPACITE FONCTIONNELLE (c)

:Classe :	:
:	:
:	: Totale :
: I :	: Possibilité de poursuivre l'activité habituelle :
:	: sans difficulté :
:	:
:	: Conservée pour l'activité normale malgré diffi- :
: II :	: cultés, douleur ou limitation de la mobilité au :
:	: niveau d'une ou plusieurs articulations :
:	:
: III :	: Limitée à un petit nombre de mouvements des :
:	: fonctions habituelles ou des besoins personnels :
:	:
:	: Invalidité importante ou totale :
: IV :	: Grabataire ou confiné à un fauteuil roulant :
:	: Soins personnels diminués ou impossibles :

(c) Critères thérapeutiques de A.R.A. 1949.

6°) Résultats.

Ces trois types de bilan ont été répétés après traitement

- au bout de 2 ans chez les 435 malades
- au bout de 5 ans chez 222 d'entre eux
- au bout de 10 ans chez 117.

L'analyse des résultats en fonction de l'ancienneté de la maladie au début de l'observation a montré (tableaux 4, 5, 6) :

- UNE AMELIORATION IMPORTANTE DES BILANS EVOLUTIF ET FONCTIONNEL DANS LES CAS OU LA MALADIE EVOLUAIT DEPUIS MOINS D'UN AN. (80 % des malades étant stabilisés ou considérablement améliorés).

Bien que la polyarthrite rhumatoïde présente parfois des périodes d'amélioration spontanée au cours de son évolution naturelle, elles n'atteignent jamais cette ampleur : les différences observées sont à coup sûr statistiquement significatives. Le pourcentage, bien que plus faible, de malades chez lesquels une amélioration persistait au cours des années suivantes représente

une preuve aussi démonstrative de l'efficacité du traitement ; l'évolution naturelle de la maladie ne montre qu'exceptionnellement des rémissions spontanées prolongées 5 ou 10 ans.

- DANS TOUS LES GROUPES, PAR CONTRE, LES BILANS ANATOMIQUES ONT MONTRÉ UNE AGGRAVATION AU COURS DU TEMPS.

TABLEAU 4

Bilan	Avant traitement	Après 2 ans
Evolutif		
1er degré	10,34 %	48,21 %
2e "	48,73 %	41,03 %
3e "	40,91 %	10,73 %
Anatomique		
1er stade	33,33 %	29,35 %
2e "	36,78 %	36,27 %
3e "	20,45 %	25,77 %
4e "	9,42 %	8,59 %
Fonctionnel		
1ère classe	2,75 %	32,45 %
2e "	51,72 %	46,50 %
3e "	37,01 %	17,42 %
4e "	8,50 %	3,81 %

Résultats globaux en pourcentage Analyse de 435 cas
après 2 ans

TABLEAU 5

Bilan	Avant traitement	Après 2 ans
Evolutif		
1er degré	10,36 %	39,63 %
2e " "	47,74	45,49 %
3e " "	41,89	14,86
Anatomique		
1er stade	34,68 %	13,96 %
2e " "	39,18 %	41,89 %
3e " "	14,86 %	27,47 %
4e " "	11,26 %	16,66 %
Fonctionnel		
1e classe	1,80 %	27,47 %
2e " "	54,05 %	49,99 %
3e " "	35,13 %	18,01 %
4e " "	9,00 %	4,50 %

Résultats en pourcentage. Analyse de 222 cas après 5 ans.

TABLEAU 6

Bilan	Avant traitement	Après 5 ans
Evolutif		
1er degré	11,96 %	31,62 %
2e " "	50,40 %	43,58 %
3e " "	37,60	24,78
Anatomique		
1er stade	41,88 %	8,54 %
2e " "	34,18 %	33,33 %
3e " "	16,23 %	36,75 %
4e " "	7,69 %	21,36 %
Fonctionnel		
1e classe	3,41 %	23,07 %
2e " "	52,13 %	47,00 %
3e " "	34,18 %	20,51 %
4e " "	10,25 %	9,40 %

Résultats en pourcentage. Analyse de 117 cas après 10 ans.

On voit donc que les malades non seulement se sont nettement améliorés après 2 et 5 ans d'évolution, mais qu'ils ont aussi conservé au bout de 10 ans et souvent plus une certaine stabilité. Les chiffres précédents montrent qu'au bout de 10 ans la sévérité évolutive baisse encore sensiblement : 3 fois plus de malades deviennent du "1er degré", contre 4 fois plus au bout de 5 ans et 5 fois plus au bout de 2 ans.

7^e) Incidents et accidents.

Ayant sélectionné les cas qui avaient pu être traités au moins 2 ans, cette étude a forcément éliminé un certain nombre de malades chez lesquels le traitement a dû être interrompu du fait d'accidents précoces. Elle minimise donc la fréquence des intolérances. Par contre, la grande majorité des malades ayant été traités plusieurs années, les résultats obtenus reflètent assez bien tous les incidents pouvant survenir dans des traitements de longue durée.

Les résultats ont été les suivants :

- Dans plus de 50 % des cas la chrysothérapie a pu être poursuivie sans incidents.
- Dans 30 % des cas sont survenus des incidents bénins cutanéo-muqueux (prurit, érythème) ou viscéraux (albuminurie, hépatite).
- 10 % d'accidents sérieux ont contraint à l'arrêt du traitement (érythrodermie, accidents sanguins) et imposé une thérapeutique d'urgence.
- Il y a eu 2 décès par hémorragie profuse.

III - RESULTATS D'UNE EXPERIENCE CONTROLEE A CENTRES MULTIPLES CONDUITE PAR LE SOUS-COMITE DE RECHERCHES DE "L'EMPIRE RHEUMATISM COUNCIL" (19) (E.R.C.)

Si l'expérience de Forestier a une valeur inestimable parce qu'elle porte sur un très grand nombre de malades suivis très longtemps, l'expérience suivante est plus rigoureuse.

A part l'expérience de Fraser rapportée en 1945, aucune des sept principales études contrôlées de l'action des Sels d'Or envisagées en 1939 par l'E.R.C., ne répondait aux exigences modernes du traitement en "double aveugle".

Les six autres expériences faisant partie de ce plan de recherche à "centres multiples" ne purent être, en raison de la guerre, contrôlées avec le même soin. Elles aboutirent à des résultats discordants.

En raison de l'absence de preuves statistiquement valables de l'efficacité des Sels d'Or, le Sous-Comité de recherche de l'E.R.C. décide en 1957 de reprendre les expériences précédentes inachevées. Il organise dans 24 centres de Grande-Bretagne une nouvelle et vaste étude.

1°) Schéma de l'expérimentation.

Elle a porté sur 200 malades âgés de 20 à 64 ans, ayant les caractéristiques suivantes :

- a) La polyarthrite, certaine, touchait au moins les poignets, les mains et une autre articulation.
- b) L'inflammation se traduisait sur le plan biologique par une vitesse de sédimentation supérieure à 20 à la première heure.
- c) L'ancienneté de la maladie variait de 1 à 5 ans.
- d) Il s'agissait de malades de consultation n'ayant jamais reçu d'or antérieurement.

Pendant l'expérience ils ne reçurent comme traitement adjuvant que :

- . de la physiothérapie
- . des antalgiques mineurs (Aspirine, dont la quantité consommée journellement était soigneusement notée).

Ils furent privés de corticoïdes, de Phénylbutazone et d'Antimalarique.

- e) Ces patients furent divisés en deux groupes égaux par tirage au sort puis répartis selon l'âge, le sexe et la durée d'évolution, de façon à former des groupes homogènes et comparables.

Cent malades furent traités, cent servirent de témoins. Le groupe "traité" reçut des injections hebdomadaires de 50 mg de Myocrysine pendant 20 semaines. Soit une dose totale de 1 g.

Le groupe témoin reçut une dose totale de 0,01 mg de la même substance par injections similaires (totalisant par conséquent le millionième de la quantité d'or administrée au groupe traité).

LE TRAITEMENT FUT FAIT EN DOUBLE AVEUGLE en ce sens que "vraies et fausses" ampoules étaient d'aspect identique et que ni le médecin ni le malade ne connaissait leur contenu.

Des bilans furent effectués avant traitement, et renouvelés 1, 3, 6, 12 et le mois plus tard dans les 24 centres. Chez 13 malades le traitement dut être interrompu pour accidents toxiques. Ils ne figurent donc pas dans les résultats.

2°) Résultats.

Ils furent jugés sur :

- la capacité fonctionnelle,
- l'état subjectif, le nombre d'articulations atteintes (chacun de ces signes étant classé en 5 degrés),
- la force dynamométrique de chaque main (évaluée en millimètres de mercure),
- la vitesse de sédimentation, le nombre des globules blancs,
- le nombre et la nature des comprimés d'analgésique utilisés.

Enfin une recherche de facteur rhumatoïde ainsi que des radiographies des mains furent demandées au début et à la fin du traitement.

Analyse des résultats :

Elle montre que L'AMELIORATION DES MALADES TRAITES FUT PLUS PRONONCEE QUE CELLE DES TEMOINS A PARTIR DU TROISIEME MOIS.

Cette supériorité était encore nette, bien que réduite, 12 mois après la dernière injection.

Sur le plan biologique, les différents observateurs signalèrent une diminution nette de la vitesse de sédimentation, par contre le taux de facteur rhumatoïde ne fut pas réduit de façon significative. En effet si une baisse du taux fut constatée lors des bilans du 3e et du 6e mois, ceux du 12 mois montrèrent qu'il avait à nouveau atteint son chiffre initial.

PAR CONTRE, SUR LE PLAN ANATOMIQUE IL N'Y EUT AUCUNE DIFFERENCE ENTRE LES DEUX GROUPES, confirmant ainsi l'expérience de Forestier.

AU BOUT DE 18 MOIS, C'EST A DIRE UN AN APRES LA FIN DU TRAITEMENT, UNE AGGRAVATION PROGRESSIVE REAPPARUT TELLE QUE VERS LE TRENTIEME MOIS, LA PLUPART DES AVANTAGES AVAIENT DISPARU.

Une deuxième série d'or fut faite au lot de malades qui n'avait pas été amélioré par la première cure et une série de "Placebo" à un nombre égal de témoins. Les résultats de cette deuxième expérience montrèrent que :

- Quand la première cure n'avait pas été efficace, la deuxième ne l'était pas plus puisque les malades qui avaient reçu deux séries de Sel d'Or étaient dans le même état que ceux qui avaient reçu deux séries de placebo.

3°) Complications.

Si leur fréquence et leur répartition sont tout à fait comparables à celles observées par Forestier, il est intéressant de noter que des accidents du même type touchèrent aussi, bien que dans une plus faible proportion, la série témoin. (Tableaux 1 et 2).

TABLEAU 1

CAUSES D'INTERRUPTION DANS LES DEUX GROUPES

Groupes	:	Traités	:	Témoins
	:	par l'Or	:	
idents toxiques (sur-	: Moins de 10 injections	: 3	:	2
ut cutanés)	: 10 à 20 injections	: 11 *	:	2 *
travation imposant un	: Mis à cortico-stéroïd-	:	:	
angement de traitement:	: thérapie après 9 mois	:	:	
	: d'Or	: 1	:	---
	:	:	:	
	: Mis à cortico-stéroïd-	:	:	
	: thérapie après 3 mois	:	:	
	: (témoin)	: ---	:	1
	:	:	:	
	: Changement entre 14 et	:	:	
	: 16 mois	: 2 *	:	2 *
ès au 13e mois	:	:	:	
ancer de l'utérus)	:	1	:	0
ence aux consultations	:	6(1) *	:	4(2) *
AL	:	24	:	11
* inclus dans l'analyse au moins	:	:	:	
jusqu'au 12e mois	:	:	:	

TABLEAU 2
COMPLICATIONS RAPPORTEES DANS LES DEUX GROUPE

Groupe	:	Traités	:	Témoins
re de malades ayant	a) N'ayant pas nécessité:	:	:	:
es complications	: l'interruption	:	:	:
	b) Ayant nécessité l'in-	21	:	12
	: terruption (voir	:	:	:
	: tableau 1 : Toxicité	:	:	:
	:	:	:	:
	: Total	35	:	16
	:	:	:	:
	: Cutanées (sévères)	4	:	0
	: Cutanées (moins sévères):	17	:	7
	: Pneumonie - éruption -	:	:	:
	: décès	1	:	0
	: Purpura (hépatite dans	:	:	:
lications	: un cas)	2	:	1
	: Albuminurie	4	:	3
	: Stomatite ou gingivite	3	:	2
	: Oedème et malaise	1	:	3
	: Ulcère cornéen ou kéra-	:	:	:
	: tite	2	:	0
	: Fièvre	1	:	0
	: Poussée évolutive	1	:	1
	: Ulcère ou hématémèse	2	:	0
	: Dyspepsie	3	:	0

Ces tableaux illustrent bien les causes d'erreurs par excès qui ont dû entacher toutes les études précédentes visant à établir les accidents de la chrysothérapie.

Les études suivantes visent moins à démontrer l'effet bénéfique des Sels d'Or qu'à rechercher par modification des doses, du rythme des injections et de la voie d'administration l'efficacité maximum correspondant à la plus faible toxicité.

Deux auteurs essentiellement, Gosling et Freyberg, ont rompu avec les règles classiques de la chrysothérapie par cure discontinue et ont inauguré la méthode des traitements dits "continus" ou de "maintenance".

IV - L'EXPERIENCE DE GOSLING (27), réalisée en double aveugle, a porté sur 200 malades, âgés de 20 à 65 ans, souffrant de polyarthrite rhumatoïde certaine depuis 6 mois à 2 ans.

Ces malades ont été divisés en deux groupes égaux.

- Le premier a reçu 2,5 g d'Aurothioglucose, soit 1,25 g d'or métal.

- Le second 1 g d'Aurothioglucose, soit 0,5 g d'or métal.

Ces doses ont été injectées en 21 semaines.

LES RESULTATS N'ONT PAS MONTRE DE DIFFERENCE SIGNIFICATIVE ENTRE LES DEUX GROUPES, DEMONTRANT AINSI L'INUTILITE DES FORTES DOSES.

Dans un deuxième temps Gosling a divisé ces deux groupes de malades en deux sous-groupes égaux, 50 malades de chaque sous-groupe recevant un placebo, les 50 autres recevant pendant 3 ans respectivement 50 et 25 mg par semaine d'Aurothioglucose.

Il a constaté que :

1°) Dans les 6 premiers mois une amélioration s'était dessinée dans les quatre groupes.

2°) Dans les 6 mois suivants par contre, les malades traités étaient indiscutablement mieux que ceux qui avaient reçu du placebo.

3°) Au deuxième mois, aucun bénéfice supplémentaire n'apparaissait chez les malades traités par de fortes doses.

4°) Enfin, bien qu'il n'ait pas déploré d'accidents graves, les incidents (leucopénie, albuminurie) étaient plus fréquents dans les 6 premiers mois et chez les malades du groupe recevant les fortes doses.

V - Freyberg (24) dans ses nombreuses expériences, s'est tout spécialement attaché à définir la dose et le rythme des injections.

Il a obtenu les meilleurs résultats en utilisant la méthode suivante qu'il a depuis adoptée :

1°) Technique :

Il utilise le Thiomalate d'or à 50 % en injections intra-musculaires et prescrit :

- La première semaine une injection de 10 mg de sel, soit 5 mg d'or métal.
- La deuxième semaine 25 mg de sel, soit 12,5 mg de métal.
- De la troisième à la vingtième semaine 50 mg de produit par semaine.

En cas d'échec il arrête le traitement à la vingtième injection. Si par contre l'amélioration est nette il le poursuit par une SERIE ININTERROMPUE. Ce traitement d'entretien comporte une injection de 50 mg tous les 15 jours les 6 ou 10 semaines suivantes, une tous les mois ensuite. La quantité de produit administré en 2 ans et demi est de 2 g, soit 1 g de métal.

2°) Résultats.

Pour Freyberg, confirmé d'ailleurs par les études identiques de Soler, Bechora, Kameron et Rogoff, la moitié des malades AINSI TRAITES PENDANT 5 A 10 ANS reste en rémission totale ou connaît une amélioration considérable et persistante.

Tous ces auteurs constatent que CETTE TECHNIQUE DE TRAITEMENT DIMINUE LE NOMBRE DES RECHUTES ET LE NOMBRE DES ACCIDENTS GRAVES.

SURTOUT, ILS DEMONTRENT QUE, CONTRAIREMENT A L'OPINION CLASSIQUE,

- D'UNE PART L'OR N'EPUISE PAS SES EFFETS MEME AU BOUT DE PLUSIEURS ANNEES,
- D'AUTRE PART TOUTES LES POLYARTHRITES RHUMATOIDES, QUELS QUE SOIENT LEUR ANCIENNETE ET LEUR DEGRE EVOLUTIF, SONT SUSCEPTIBLES D'ETRE AMELIOREES PAR L'OR.

De nombreuses autres études utilisant des composés, des voies d'administration et des doses différentes, ont été publiées. Leurs résultats nous paraissent moins convaincants que ceux des expériences précédentes. Nous ne ferons que citer l'article de F.H. Ramos et B. Barros (1958), la thèse de Mazade (Lyon 1959), celle de J. Pouzet (Lyon 1951). Ce dernier reconnaît à la chrysothérapie par voie rectale une efficacité comparable et une meilleure tolérance.

L. Michotte et H. Delmeiren (Bruxelles 1959) ont démontré que les sels hydrosolubles en suspension huileuse étaient aussi efficaces et mieux tolérés que les sels insolubles en suspension huileuse et les préparations colloïdales.

Ils ont traité 35 malades par le Solganol et n'ont eu que 9 % d'accidents surtout cutanés, alors que Forestier avec l'Allochrysine (sel également hydrosoluble mais en solution aqueuse) dénombrait 13,6 % d'accidents. Toutefois il existe une trop grande différence entre la valeur de ces deux études pour que l'on puisse déduire des résultats donnés par les auteurs belges une supériorité certaine de leur produit.

Théo de Preux enfin, à l'inverse des précédents, vante les mérites du Sulfure d'Or Colloïdal. Il pense que sa toxicité moindre tient au fait que, lentement résorbé, il n'entretient qu'une chrysémie basse et permet une imprégnation lente des jointures enflammées sans encombrer les organes nobles. Il est cependant obligé de reconnaître sa moins grande efficacité. Le mode d'action de l'or colloïdal étant sans doute différent de celui des solutions cristallisées, il conseille en cas d'échec de tenter une cure d'Allochrysine.

Si expérimentalement cette solution est possible, cliniquement il est impensable de la proposer à des malades qui souffrent.

VI - CONCLUSION.

Au terme de cette revue, on peut tirer un certain nombre de conclusions sur la valeur thérapeutique des sels d'or.

1°) L'historique, par sa longueur, nous laissait prévoir l'intérêt de ce traitement qui a survécu à l'épreuve du temps.

2°) L'étude du métabolisme, en nous montrant comment l'or était absorbé, transporté, fixé et éliminé, nous permettait de prévoir :

- les risques toxiques des trop fortes doses,
- les risques d'accumulation dans les organes nobles, résultats d'injections trop rapprochées,
- l'intérêt respectif des différents sels.

Enfin du métabolisme différent selon la voie d'introduction nous avons retenu les récentes et encourageantes expériences de Ziff (37) sur la chrysothérapie locale.

3°) L'étude de la pathogénie ne nous a permis que des hypothèses. La récente découverte de l'action inhibitrice de l'or sur les enzymes lysozymiaux, bien qu'elle laisse persister quelques mystères, ouvre peut-être la voie à d'imminentes explications.

4°) C'est finalement de l'expérimentation animale et surtout humaine que nous avons pu tirer les conclusions les plus intéressantes.

C'est elle qui a apporté la preuve de l'action bénéfique de l'or sur la polyarthrite.

- a) Elle a montré que seuls les "bilans évolutifs et fonctionnels" étaient améliorés.
- b) Les plus récentes de ces expérimentations ont démenti la notion classique selon laquelle le maximum d'efficacité de l'or dépendait de sa précocité d'institution. Les auteurs anglo-saxons ont montré que l'or était efficace à tous les stades de la maladie, et que si cliniquement de moins bons résultats étaient obtenus dans les polyarthrites rhumatoïdes anciennes, ces échecs relatifs tenaient :
 - d'une part au fait que la maladie était plus enracinée,
 - d'autre part au fait que rares étaient les malades qui à un stade avancé n'avaient pas reçu de corticoïdes.

- c) La clinique a encore montré que LES RESULTATS, BIEN QU'ATTENUES, PERSISTAIENT PLUSIEURS ANNEES ET POUVAIENT ETRE MAINTENUS PAR PROLONGATION INDEFINIE D'UN TRAITEMENT D'ENTRETIEN A DOSES FAIBLES ET ESPACEES, démentant ainsi la deuxième notion classique selon laquelle l'or épuiserait ses effets au cours du temps.
- d) L'impuissance de l'or à modifier l'état anatomique a par contre été confirmée.
- e) Ces études cliniques enfin nous ont appris que si l'or ne manifestait pas ses effets au bout de 3 à 4 mois il était inutile de poursuivre le traitement.

H - COMPARAISON ENTRE LA CHRYSOTHERAPIE ET LES AUTRES TRAITEMENTS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.

Avant de déduire de ces résultats des conclusions pratiques sur l'utilisation des Sels d'Or dans la polyarthrite rhumatoïde, il nous reste à comparer leurs avantages et leurs inconvénients à ceux des autres traitements habituellement utilisés dans cette affection.

I - LES CORTICOIDES.

Leur introduction en thérapeutique rhumatologique, il y a une quinzaine d'années, a fait naître de grands espoirs, malheureusement sans lendemain.

En effet, si leur action immédiate est spectaculaire, la nécessité d'une administration prolongée pendant des années ne va pas sans de sérieux inconvénients.

Si certains sont mineurs :

- faciès lunaire, obésité, hirsutisme, ecchymose,

si d'autres, bien que sérieux, peuvent être évités si l'on respecte les contre-indications et les règles d'utilisation :

- réveil d'ulcères, d'infection banale ou tuberculeuse, diabète,

d'autres, tout aussi sérieux, sont inévitables. Ils sont la conséquence directe d'un traitement prolongé. Ce sont essentiellement :

- a) L'ostéoporose, plus ou moins sévère et précoce selon les cas, mais qui en moyenne apparaît au bout de deux mois pour une dose de 15 mg/j.
- b) La corticodépendance : les rechutes étant immédiates à l'arrêt, parfois même à la simple réduction du traitement, on risque d'aboutir rapidement à un hypercorticisme artificiel avec épuisement des surrénales.

On voit alors ces malades au faciès monstrueux, porteurs de vergetures et d'ecchymoses, parfois diabétiques, devenus totalement esclaves d'une thérapeutique qu'il est impossible d'interrompre à ce stade.

Parmi les études sur l'usage prolongé des corticoïdes dans le traitement de la polyarthrite, nous avons sélectionné ces quelques exemples particulièrement démonstratifs : (in 22)

- Co te, P'barre et Cayla, sur 100 malades traités pendant 1 à 7 ans (35 mois en moyenne), s'ils rapportent 57 améliorations, constatent que 5 seulement de celles-ci survivent à l'arrêt du traitement. Ils signalent en outre de très nombreux accidents : beaucoup sont sévères, 9 sont mortels.
- Arlet, Toussaint et Mole, sur 80 malades traités de 6 mois à 6 ans (dont 27 pendant plus de 3 ans) ne notent que 4 très bons ou bons résultats et 33 médiocres ou nuls. De plus ils signalent 10 accidents sévères (diabète, fracture, ulcus), 4 décès imputables au traitement. Enfin, 9 % seulement de leurs malades ont pu être sevrés.
- Vignon, Pansu et Bothier obtiennent des résultats encore plus médiocres.

Sur 58 polyarthrites, si 28 sont améliorées par le traitement, chez 3 seulement la rémission a survécu au sevrage.

Dans 15 cas les résultats sont médiocres.

Ils déplorent enfin 9 accidents sévères et 3 décès.

- Louyot, Gaucher et Mathieu, sur 150 malades traités de 4 mois à 4 ans, relatent 29 accidents sévères (infection, fracture, ulcère), 10 décès par tuberculose, infection, hémorragie digestive et aplasie surrénale. Comme les auteurs précédents, ils insistent sur la servitude au médicament de tous leurs malades.

(23)

- Forestier, qui observe des polyarthrites depuis plus de 30 ans déclarait en 1960 que :

"Les plus pénibles, les plus irréductibles, les plus mal supportées des polyarthrites rhumatoïdes sont celles qui ont été soumises à la corticothérapie d'emblée. Indépendamment des accidents que chacun connaît et dont est menacé le malade, des effets secondaires qui modifient son aspect physique et son comportement moral, l'effet du médicament s'épuisant, il souffre non seulement de ses articulations, mais de tous ses membres : il est esclave d'une drogue dont il éprouve pourtant la nocivité ; il se trouve alors dans le cercle infernal d'une véritable toxicomanie".

De ces diverses études il ressort qu'avec le recul du temps, aucune expérience ne peut se prolonger avec ces produits à action intense et éphémère sans aboutir à des inconvénients majeurs. (Accidents graves, trop souvent mortels, impossibilité du sevrage).

Aussi l'enthousiasme du début a-t-il été de courte durée et l'opinion des rhumatologues a-t-elle beaucoup évolué. Le problème a révélé une telle acuité qu'il a fait l'objet de symposiums dans les récents congrès. Au Congrès international d'Aix les Bains en 1964, les spécialistes mondiaux de la polyarthrite ont unanimement condamné l'usage des corticoïdes dans le traitement d'attaque de cette affection.

Ces déboires ont conduit les rhumatologues à tenter de remplacer une thérapeutique substitutive par une thérapeutique stimulative. (in 22)

- West, dans une étude poursuivie 7 ans et demi, a constaté que cette technique diminuait le nombre des accidents et entraînait moins d'assuétude.

- Coperman, Savage et Davis, sur 78 malades traités de 6 mois à 7 ans par l'A.C.T.H., n'ont pas observé d'accidents graves, moyennant une équilibration soigneuse des doses en fonction des dosages périodiques des 17 Hydroxystéroïdes urinaires.

Leurs résultats par contre n'ont pas été satisfaisants puisque 15 malades seulement ont été améliorés ; 13 autres ont développé une résistance au produit, 18 enfin ont vu apparaître des effets secondaires imposant là aussi l'arrêt du traitement.

- Coste, Cayla et Jonchères ont pratiqué 15 cures d'A.C.T.H. chez 60 malades.

Ils ont observé : 18 fois une résistance, 29 fois des accidents divers dont 13 ont imposé l'arrêt du traitement, enfin 2 accidents mortels.

Leurs résultats ne sont pas non plus encourageants puisque 15 % seulement de leurs malades ont connu une rémission durable. Chez les 15 % restant, le traitement a dû être interrompu avant le 6e mois en raison d'incidents mineurs ou d'inefficacité.

Si l'on se souvient que Forestier, sur ses 435 polyarthrites traitées de 2 à 20 ans (délai encore jamais atteint par les corticoïdes) a obtenu :

- une amélioration indiscutable chez plus de 70 % de ses malades, amélioration qui dans bon nombre de cas persistait 2, 5 et parfois 10 ans après le début du traitement,

si l'on se rappelle que plus de 50 % de ses malades ont très bien supporté l'or, que 41 % n'ont présenté que des accidents bénins qui n'ont pas empêché la poursuite du traitement, sous couvert de désensibilisant,

enfin, quand on sait que dans sa statistique les accidents graves n'ont pas atteint 10 %, on peut conclure qu'il n'y a pas de comparaison entre les ennuis rares et exceptionnelement sérieux de la chrysothérapie, et ceux fréquents et trop souvent sévères de la corticothérapie.

Si l'on ajoute à ce réquisitoire l'inefficacité totale de l'un et l'autre produit sur l'évolution anatomique, la logique commande d'utiliser le moins dangereux, réservant l'autre à des cas très précis que nous étudierons plus loin.

Les échecs de l'or seul, les dangers de la corticothérapie prolongée à doses fortes, ont conduit à associer ces deux produits.

On pouvait à priori espérer que l'action anti-inflammatoire puissante et rapide de l'hormone serait prolongée par l'effet tardif de l'or, et que l'hormonothérapie préviendrait les accidents de la chrysothérapie sur lesquels elle a d'habitude une influence heureuse.

Malheureusement, au début tout au moins, les résultats cliniques n'ont pas toujours confirmé ces espoirs. Ainsi, Battermann, Traeger et Wainerdi affirmaient que les bénéfices respectifs de l'or et de la cortisone s'annulaient si on les utilisait conjointement.

D'autres étaient encore plus pessimistes.

Lawrence voyait dans l'association chrysohormonale précoce la source d'échecs fréquents et de nombreux accidents à l'or : pour lui, l'administration de cortisone, en supprimant l'inflammation articulaire, risquait de modifier la distribution de l'or dans l'organisme et d'entraîner une diminution de sa concentration synoviale, favorisant ainsi son accumulation dans certains organes nobles.

D'autres auteurs (in 22) reprochaient à cette association de faire méconnaître certaines intolérances en en masquant les signes d'alarme.

Confirmant cette hypothèse, S. de Sèze et coll. signalaient la fréquence des accidents d'intolérance à l'or chez les malades traités auparavant par les corticoïdes.

Ce sont surtout Coste et coll. qui ont étudié minutieusement les effets, avantages et inconvénients de cette association. Ils ont essayé d'en préciser le mode d'action. Leurs conclusions ont été les suivantes :

Pour eux, si l'or conserve son activité quand on l'associe à une corticothérapie (substitutive ou stimulative) récemment entreprise, il devient inefficace et nocif lorsqu'il est introduit à la phase avancée d'un long traitement hormonal ou aussitôt après lui.

Coste et Bourel écrivaient encore en 1956 : "il faut se garder de mettre en train une cure d'or à la fin d'un traitement hormonal, parce que l'expérience montre que l'or ne prévient pas les rechutes cortisoniques et que les accidents de la chrysothérapie sont alors beaucoup plus fréquents que lorsque l'or est utilisé seul."

Tout récemment, depuis que l'on sait mieux manier et l'or et la cortisone, des résultats encourageants ont été obtenus avec cette association, dans des polyarthrites trop inflammatoires pour être contrôlées par la chrysothérapie seule, trop douloureuses pour qu'on puisse en attendre les effets tardifs et inconstants.

L'association de petites doses, de l'ordre de 5 mg/j, de corticoïde, administrées dès le début du traitement aurique, a donné des résultats rapides sans induire plus d'accidents. Margolis, Thompson et Rawe, Ramos et Barros, ont confirmé cette opinion.

Il faut enfin mentionner l'association toujours possible et très bénéfique de la corticothérapie locale qui apporte une action antalgique rapide sans entraîner habituellement d'accidents généraux. Cette méthode est particulièrement intéressante, même dans les polyarthrites moyennement inflammatoires lorsqu'elles prédominent sur une ou deux articulations. Il faut bien sûr n'employer que des doses modérées et espacer d'une à deux semaines les infiltrations.

On peut donc conclure en disant que les nombreux accidents déplorés il y a 10 ans lors des premières associations chrysohormonales étaient essentiellement dus à l'emploi de doses excessives d'hormone.

Les études récentes montrent qu'en cas de résultat incomplet de la chrysothérapie, l'adjonction de faibles doses de Prednisone (dont la tolérance au long cours est maintenant démontrée), complète avantageusement le traitement aurique. (3)

Contrairement à une opinion encore classique, on peut également, comme nous le verrons plus loin, associer à l'or l'autre grand traitement de fond de la polyarthrite.

II - LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHÈSE.

Leur efficacité est diversement appréciée puisque selon les statistiques le pourcentage de cas qu'ils améliorent varie de 5 % (Hamilton) à 29 % (Mainland). Lorsqu'elle existe, cette amélioration commence à se dessiner 1 à 2 mois après le début du traitement et peut se prolonger longtemps si celui-ci est poursuivi.

Les incidents du type intolérance digestive sont relativement fréquents, les accidents graves rétiniens sont rares et tardifs. Ils peuvent être évités par une surveillance régulière.

Dans l'ensemble ils sont donc moins dangereux, mais aussi moins actifs que les Sels d'Or.

Beaucoup d'auteurs préconisent actuellement l'association Or-Antimalariques (53). Elle n'augmente pas le nombre des accidents, la toxicité de ces deux produits ne se situant pas au même niveau.

De plus, leur point d'impact, sans doute différent, sur la maladie, leur permet, peut-être en l'attaquant sur deux fronts, de freiner, voire stopper son évolution.

Cette hypothèse n'est pas démontrée, c'est pourquoi d'autres praticiens préfèrent utiliser l'une puis l'autre drogue, gardant ainsi en réserve une arme dont ils auront malheureusement souvent besoin dans cette si chronique affection.

III - NOUS NE FERONS QUE CITER LA PHENYLBUTAZONE :

Ses inconvénients sont trop connus pour être rappelés. Le bénéfice médiocre que l'on peut en attendre, contrairement au succès qu'elle entraîne dans la Pelvispondylite, n'équilibre pas ses multiples et parfois sévères accidents.

Son utilisation dans la polyarthrite se justifie dans un nombre trop restreint de cas pour qu'une comparaison à l'or soit valable.

IV - NOUS NE PARLERONS PAS NON PLUS DES THERAPEUTIQUES A VISEE IMMUNOSUPPRESSIVE.

L'absence de recul que l'on a vis à vis d'elles, les multiples dangers qu'elles présentent, les font réserver aux formes quasi désespérées de la polyarthrite.

La comparaison de leurs effets à ceux de la chrysothérapie n'est donc pas possible, les malades traités par l'un et l'autre produit étant trop disparates pour permettre une étude statistiquement valable et honnête.

V - CONCLUSION.

Si, de cette brève étude comparée des différentes thérapeutiques de la polyarthrite, on ne retient, comme critère de jugement de l'effet de ces différents médicaments, que :

- d'une part le pourcentage d'amélioration prolongée qu'ils entraînent.

- d'autre part, le pourcentage d'accidents sévères qu'ils déclenchent.

On constate que c'est pour la chrysothérapie que le rapport de ces deux éléments, finalement essentiel, est le plus grand.

L'utilisation de l'or est donc justifiée.

Reste à définir sa place dans le traitement moderne de la polyarthrite rhumatoïde.

I - PLACE DE LA CHRYSOTHERAPIE

DANS LE TRAITEMENT ACTUEL

DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.

Avant d'entreprendre une chrysothérapie, il faut que le diagnostic établi en fonction des critères de l'American Rheumatism Association (A.R.A.) soit certain. En effet, il ne serait pas raisonnable de soumettre à un traitement prolongé et non dépourvu de risques, un malade présentant une maladie aiguë, subaiguë ou bénigne.

Les Américains attendent un délai de trois mois pour confirmer le diagnostic et ne donnent en attendant que des traitements symptomatiques mineurs.

Mais nombreuses sont les polyarthrites à début atypique et qui le restent longtemps.

Ce retard diagnostiqué représente pour Forestier un inconvénient d'autant plus sévère que pour lui, l'efficacité de la chrysothérapie et ses chances, d'ailleurs faibles, de la voir stopper l'évolution de la maladie, dépendent de sa précocité d'institution ; maximum la première année, inférieure à 50 % la deuxième, les résultats de l'or sont à peu près nuls si on les entreprend après 5 ans d'évolution. .

Toutefois, comme

il le fait lui-même remarquer, cette diminution de l'effet n'est peut-être pas tant due à l'apparition d'une résistance qu'au fait que rares sont les malades qui arrivent à ce stade tardif en ayant "échappé" à la corticothérapie.

Freyberg, lui, a montré que l'or restait efficace quel que soit le stade de l'affection.

Il est bien évident que plus la maladie a eu le temps de s'installer et de se développer, plus elle est difficile à éteindre et même à freiner. L'or n'ayant aucune action sur "l'état anatomique" et n'ayant à fortiori aucune possibilité de faire disparaître des lésions installées ni les déformations qui les accompagnent, IL RESTE SOUHAITABLE D'ENTREPRENDRE LA CHRYSOTHERAPIE LE PLUS TOT POSSIBLE. NEANMOINS L'ANCIENNETÉ DE LA MALADIE N'EST PAS UNE CERTITUDE D'ÉCHEC ET NE DOIT DONC PAS DISPENSER D'UN ESSAI LOYAL D'OR.

Très schématiquement, on peut diviser les polyarthrites rhumatoïdes en trois groupes très inégaux. Les succès que l'on peut attendre de l'or ne concernent que l'un d'entre eux, mais il représente plus de 90 % des cas.

I - En dehors des contre-indications formelles bien connues, l'or n'est pas indiqué dans le groupe des polyarthrites que nous qualifierons de très bénignes, qui sont bien contrôlées par les antalgiques banals et la physiothérapie et contre lesquelles il serait illogique d'utiliser un traitement comportant des risques.

Ce groupe représente moins de 5 % des polyarthrites.

II - De même, les polyarthrites hyperinflammatoires, les polyarthrites malignes et celles s'accompagnant d'une biologie lupique, ne relèvent généralement pas de l'or car non seulement il y est souvent inefficace et dépassé, mais surtout parce que dans ces cas on ne peut attendre ses effets en laissant souffrir ces malades plusieurs mois.

Dans quelques rares cas une association chrysohormonale permettra d'améliorer un peu leur sort.

En fait ces cas sont exceptionnels et il faut bien avouer l'impuissance de l'or à améliorer ces formes heureusement rares. Seuls les corticoïdes sont capables de soulager ces

malades : il ne faut pas les priver de leur secours. Le pronostic à court terme prenant dans ces formes le pas sur l'évolution lointaine toujours incertaine et sévère, on est en droit de prendre le "risque" d'une corticothérapie au long cours ou d'un traitement Immunosuppresseur.

III - La grande indication des sels d'or est pour le troisième groupe de polyarthrites. De loin le plus important, il regroupe toutes les formes typiques de la maladie, c'est à dire les polyarthrites moyennement inflammatoires, lentement mais sûrement évolutives.

Le traitement doit leur être appliqué selon l'un des schémas suivants.

1°) Technique de Forestier.

- a) A la période de début, il recommande l'Allochrysine en injection intramusculaire hebdomadaire : 5 cg les deux premières semaines pour tester la sensibilité, puis 10 cg chaque semaine jusqu'à une dose totale de 1 g à 1,20 g. Il conseille, si une amélioration est constatée, de faire une deuxième cure 6 à 8 semaines plus tard, et une troisième au bout de 3 mois.
- b) Pendant la période intercalaire (2 à 5 ans d'ancienneté) :
 - Si la chrysothérapie a donné des résultats satisfaisants, et a été bien tolérée, il conseille de "consolider" le traitement tant que persistent des signes d'inflammation et d'évolutivité par une ou deux séries annuelles d'or.
 - Si la chrysothérapie s'est montrée peu efficace ou mal tolérée, l'utilisation des corticoïdes peut s'imposer. Ils ne pourront être appliqués de façon durable que si le sujet est soulagé par des doses faibles, inférieures à 10 mg. Dans le cas contraire, il préconise l'utilisation des stéroïdes par séries discontinues au moment des poussées, et conseille dans les périodes intercalaires un anti-inflammatoire mineur ou un antimalarique, même au prix d'un résultat moins satisfaisant.

c) Les polyarthrites rhumatoïdes anciennes (évoluant depuis plus de 5 ans) qui restent très évolutives et très inflammatoires malgré les traitements précédents, constituent à son avis la véritable indication de la corticothérapie. (On sait maintenant qu'une thérapeutique chryso-hormonale peut être tentée). De toute façon l'intérêt de la chrysothérapie aura été de retarder la date d'introduction des corticoïdes. Ces quelques années qu'elle peut faire "gagner" à ces malades n'est pas le moindre de ses avantages.

2°) Technique de Freyberg.

Lui conseille de prolonger le traitement d'attaque (qui correspond à une cure classique) par un traitement d'entretien indéfiniment poursuivi, fait d'une injection mensuelle de Myocrysine.

En donnant la preuve que l'or n'épuise ^{pas} son effet au cours du temps, l'expérience de Freyberg est d'un intérêt primordial sur le plan pratique et peut-être aussi pathogénique.

Si Forestier avait constaté qu'à l'effet maximum des premières cures succédaient des résultats inférieurs à 50 % lors de la deuxième année d'évolution, et que celles poursuivies la cinquième année donnaient des résultats à peu près nuls, c'est peut-être parce que, par ses traitements discontinus, il permettait à la maladie de prendre à bas bruit du terrain pendant les intervalles entre les cures. C'est peut-être parce que leur chrysémie, ou l'imprégnation aurique de leurs articulations, étaient trop basses à ces périodes, que seulement 3 fois plus des malades de Forestier passaient de la catégorie la plus mauvaise à la meilleure au bout de 10 ans tandis que 5 fois plus y passaient durant les deux premières années.

Si l'hypothèse selon laquelle il existe une "chrysémie" optimum, permettant de tenir en respect la maladie, se vérifiait, elle expliquerait les meilleurs résultats obtenus par les traitements continus dits "de maintenance" des Anglo-Saxons.

Cette chrysémie "optimum" ainsi que l'écart entre le seuil d'efficacité et le seuil toxique sont, s'ils existent, sûrement différents selon les malades. Mais les progrès constitués par l'utilisation de la spectrophotométrie pour doser l'or dans les milieux biologiques

pourraient lever cette difficulté en permettant de dépister les hypoexcréteurs susceptibles d'accidents par surcharge, et les hyperexcréteurs chez qui les doses habituellement données sont insuffisantes.

Cette méthode permettrait, pour chaque malade, de déterminer par dosages successifs, la quantité de médicaments susceptible de donner le maximum d'avantages et le minimum d'inconvénients.

L'expérience montre que ce sont ces traitements "continus" et "sur mesure" qui donnent les meilleurs résultats.

Comme Freyberg, nous utilisons depuis près de 3 ans la chrysothérapie à doses faibles (10 cg) mais indéfiniment poursuivies à raison d'une injection toutes les 3 semaines ou tous les mois. Ce sont les résultats de notre expérience que nous rapporterons dans la deuxième partie de ce travail.

- DEUXIEME PARTIE -

A - INTRODUCTION

- 1) Etude de la tolérance de l'or administré par petites doses de façon "continue".

Notre étude est purement rétrospective.

Elle porte sur 65 malades traités depuis 6 mois à 3 ans par la technique de Freyberg.

Ce recul nous a paru insuffisant, et le nombre des malades trop restreint, pour nous permettre de juger de l'efficacité de cette thérapeutique.

Par contre, les patients ayant reçu de l'or sans interruption pendant plus d'un an en moyenne, nous pensons pouvoir apprécier sa tolérance.

- 2) Dans un deuxième temps, nous avons recherché comment les sels d'or étaient utilisés par les Praticiens de Médecine générale, et nous avons comparé leur pourcentage d'incidents et accidents au nôtre.
- 3) Nous donnerons enfin nos premiers résultats d'un essai de chrysothérapie locale.

B.- ETUDE DE LA TOLERANCE DE L'OR
DONNE PAR "PETITES DOSES CONTINUES"

I - MATERIEL ET METHODE

Notre travail porte sur 65 polyarthrites rhumatoïdes certaines, évoluant depuis 6 mois à 20 ans au début du traitement.

1^o) L'âge des malades se répartit comme suit (tableau I)

Age	Moins de 20 ans	20 à 40 ans	40 à 60 ans	Plus de 60 ans
%	2	29	56	13

2^o) L'ancienneté de la maladie au début du traitement est figurée dans le tableau suivant (II). Il montre que n'ont pas spécialement été choisis des malades dont l'affection était récente. Plus de la moitié souffraient depuis plus de 2 ans.

Ancienneté de la maladie	6 mois à 1 an	1 à 2 ans	2 à 5 ans	plus de 5 ans
%	15	19	45	21

3^o) 85 % des malades sont des femmes.

4^o) 13 % avaient reçu une ou plusieurs cures d'or dans les années précédentes. Chez 7 %, cette tentative de chrysothérapie avait été abandonnée pour "soi-disant intolérance".

5°) 98 % des malades avaient reçu et continuent de prendre des traitements associés. (Tableau III).

Traitements en- :	:	:	Antalgique :
térieurs et :	Corticoïdes :	Antipaludéens :	mineur :
associés :	:	:	:
:	:	:	:
% :	90 :	52 :	98 :
:	:	:	:

6°) La sévérité de la maladie en fonction des critères de l'A.R.A. se répartissait comme suit au début de l'expérience :

Sévérité :	I :	II :	III :
:	:	:	:
% :	57 :	30 :	13 :
:	:	:	:

7°) Certains des malades présentaient quelques antécédents particuliers : soit maladie associée (asthme, ulcère digestif), soit antécédents familiaux de rhumatisme inflammatoire chronique (2 fois).

Ont été soustraites à ce traitement les polyarthrites ultra frustes et hyperinflammatoires pour lesquelles une chrysothérapie aurait été abusive ou dépassée.

Bien sûr, les contre-indications absolues (tare hépatique, rénale ou sanguine) ont été respectées.

Par contre, à l'opposé des règles classiques et sous couvert d'une surveillance accrue, parfois après avis du dermatologue, les sujets porteurs de lésions cutanées n'ont pas été systématiquement éliminés, lorsque celles-ci ne paraissaient pas susceptibles d'être aggravées par l'or. Ainsi le traitement a-t-il été entrepris chez des malades porteurs d'acné, de mycose ou d'érythrasma.

De même les malades qui signalaient un épisode lointain et transitoire d'Albuminurie n'en ont pas été écartés. L'or a même été repris chez 6 malades qui disaient avoir mal supporté un essai antérieur, lorsque les raisons invoquées ne ressemblaient à aucun accident connu de l'or.

Enfin, trois de ces 65 malades avaient une biologie "sublupique" :

- deux des cellules B,
- une des cellules B et des anticorps antinucléaires, (A.N.F.)

Malgré lettres et convocations réitérées tant auprès des malades que de leur médecin, 6 ont été perdus de vue quelques semaines ou mois après le début du traitement. Nous les avons éliminés de notre statistique, pensant qu'une période d'au moins six mois d'observation était nécessaire pour juger de la tolérance du produit.

Nous voyons donc que l'éventail des malades sélectionnés est assez vaste et que la grande majorité des polyarthrites y est représentée.

La surveillance a porté :

- sur la clinique (en particulier l'état de la peau) ;
- sur la biologie : une recherche de protéinurie a été faite avant chaque injection. L'hémogramme a été contrôlé au moins tous les six mois.

Le traitement n'a pas été arrêté en cas de "traces" d'albumine (moins de 0,10 g), de simple prurit sans éruption, voire même d'éruption lorsque celle-ci était manifestement contingente. De même le traitement a été poursuivi chez un malade présentant une anémie.

Dans tous ces cas la surveillance a été renforcée :

- le traitement n'a pas été modifié lorsque les incidents lui paraissaient totalement étrangers ;
- par contre, il a été diminué ou interrompu lorsque son maintien les laissait persister ou à fortiori les aggravait.

II - TECHNIQUE DU TRAITEMENT.

Le seul produit utilisé a été l'Allochrysine Lumiere. Après une injection intra-musculaire de 0,05 cg pour tester leur sensibilité, tous les malades ont reçu, cinq jours plus tard, une seconde injection de 0,5 cg, et la semaine suivante, une troisième de 10 cg. Celle-ci a été répétée chaque semaine pendant environ trois mois jusqu'à obtention d'une dose totale de 1,20 g (soit la dose d'une cure classique).

Une fois terminé, ce traitement d'attaque a été suivi d'une cure d'entretien, faite d'une injection de 10 cg toutes les 3 semaines ou tous les mois, selon l'importance des signes inflammatoires et la corpulence du sujet.

Certains malades ont ainsi reçu plus de 3 g d'or.

Cette technique qui peut paraître un peu audacieuse a donné les résultats que nous allons exposer. Nous ne ferons que les décrire sans les interpréter, pensant qu'ils sont suffisamment éloquents.

III - RESULTATS.

Bien que certains malades aient été améliorés de façon spectaculaire par ce traitement, (extinction de la maladie dans certains cas, "négativation" de la sérologie ailleurs), nous n'en ferons pas état et nous nous bornerons à voir comment ces 65 malades ont toléré l'or.

Les résultats ont été jugés après un traitement minimum de 6 mois.

Au jour du contrôle les durées de traitement se répartissaient comme suit :

- 18 % étaient traités depuis 6 mois à 1 an,
- 75 % " " " " " 1 à 2 ans,
- 7 % " " " " " plus de 2 ans.

Nous n'avons pas observé d'accidents mortels.

Trois seulement des 65 malades ont fait un accident aurique certain.

Nous verrons que les nombreux "incidents" constatés étaient en fait étrangers au traitement.

1ère Observation : Mme GAL...

Le premier accident est survenu chez une malade de 67 ans atteinte d'une polyarthrite peu destructive évoluant depuis trois ans.

Peu après la deuxième injection du traitement d'entretien sont apparus conjointement un lichen plan typique confirmé par le dermatologue et une protéinurie discrète avec culot normal.

Un traitement chélateur par l'E.D.T.A. calcique n'avait pas donné de résultats spectaculaires au bout d'un mois. Depuis la malade a été perdue de vue. Nous ne savons pas comment a évolué cet accident.

2ème Observation : Mme MLY.

Le deuxième accident est survenu chez une malade de 47 ans atteinte d'une polyarthrite débutante, vierge de tout traitement. A la suite de la sixième injection du traitement d'attaque sont apparus successivement en quelques jours : sueur, prurit, enfin fébricule à 38°5 immédiatement suivie d'une glossite puis d'une grande érythrodermie avec adénopathies.

L'interrogatoire, des examens cliniques et biologiques complets, ont respectivement retrouvé : de multiples intolérances médicamenteuses, une alopecie, surtout la présence de cellules LE.

L'évolution n'a pu trancher entre le diagnostic de polyarthrite à cellules LE qui aurait fait un accident aurique, et celui de polyarthrite lupique révélée par (ou à l'occasion d') un traitement par l'or.

Quoi qu'il en soit, cet exemple est un argument supplémentaire pour déconseiller l'or dans les polyarthrites à cellules LE. Inversement il faut toujours rechercher la trace biologique d'un éventuel lupus chez toutes les polyarthrites que l'on veut soumettre à la chrysothérapie.

Chez cette malade les suites ont d'abord été fâcheuses du fait d'une intolérance au B.A.L.

Un traitement local (Mycostatine Ultra Levure) et une corticothérapie générale ont amené une amélioration de 90 % en 3 mois, la guérison en 4 mois.

3ème Observation : Mme BOI...

Chez une troisième malade l'or a dû être interrompu au neuvième mois par suite de la persistance à plusieurs examens d'une protéinurie.

Bien qu'elle ait disparu trois mois plus tard, le traitement n'a pas été repris.

Mis à part ces trois accidents sûrement dus à l'or, nous n'avons constaté aucun autre ennui. Si par prudence le traitement a quelquefois été suspendu, il a toujours pu être repris ensuite.

Pourtant, bon nombre des malades avaient présenté pendant la durée d'observation des manifestations cutanées variées ou des protéinuries transitoires qui, selon les règles de la chrysothérapie classique, auraient fait interrompre le traitement.

Nous ne parlerons pas des malades dont les manifestations cutanées étaient de toute évidence sans rapport avec l'or (Mycose, acné, erythrasma). Chez eux, le traitement a été poursuivi sans hésitation.

Par contre, nous détaillerons quelques observations qui ont parfois fait craindre, parfois même fait porter à tort le diagnostic d'accident aurique.

4ème Observation : Mme DEC...

Chez cette malade est apparue, treize mois après le début du traitement, une éruption érythématopustuleuse.

Celle-ci ayant été très fugace, et ayant disparu avant la date de l'injection suivante, le traitement a été poursuivi. Il n'a pas fait récidiver cet incident.

5ème Observation : Mme GAS...

Chez une cinquième malade, l'apparition en cours de traitement d'une photosensibilité du visage et des mains a fait craindre une intolérance ou un lupus.

Là encore, la poursuite du traitement n'a entraîné aucune aggravation.

6ème Observation : M. LAD...

Un autre malade a présenté un hématome du mollet. Chez lui, s'il s'agissait bien d'un accident iatrogène, la suite a montré qu'il fallait plutôt l'attribuer aux corticoïdes qu'à l'or.

7ème Observation : M. MOI...

Sept mois après le début du traitement, un homme de 35 ans, dont la polyarthrite avait débuté 7 ans plus tôt, a présenté une éruption érythématosquameuse des coudes. Là encore, la responsabilité de l'or nous paraît pouvoir être écartée. Tout au plus peut-on l'accuser d'avoir révélé un psoriasis. Le traitement a été poursuivi. Il n'a pas aggravé l'éruption qui a subi par la suite des poussées capricieuses.

Dans quelques cas, le traitement a été suspendu puis repris.

8ème Observation : Mme PIN...

Une fois, c'est la malade elle-même qui l'a cessé devant des traces d'albumine. Après vérification de leur disparition, il a été repris sans ennuis.

9ème Observation : Mme MAN...

Une autre malade atteinte d'une polyarthrite rhumatoïde séro-positive avec cellules B (mais sans A.D.N.) a développé quelques mois après le début du traitement une éruption du front, des pommettes et du cou. Le diagnostic d'eczéma ayant été posé, l'or fut interrompu.

L'atypie de sa polyarthrite, jointe à l'apparition quelques mois plus tard d'une photosensibilité du visage, ont orienté vers le diagnostic de lupus. Celui-ci ne fut confirmé ni par la biologie ni par l'examen du dermatologue.

Un an plus tard, en octobre 1968 la chrysothérapie fut reprise. Les récents bilans n'ont pas montré d'anticorps anti-A.D.N. ni de cellules LE. Quant à l'éruption, elle n'a jamais récidivé.

Les trois malades suivants ont posé de difficiles problèmes de diagnostic.

10ème Observation : M. SAN...

Elle concerne un jeune garçon de 16 ans chez lequel les premières manifestations articulaires avaient débuté trois ans plus tôt. Les diagnostics de R.A.A., puis de pelvispondylite rhumatismale, d'abord évoqués, furent en janvier 1968 remplacés par celui de polyarthrite juvénile.

Le traitement fait jusqu'alors de Cortancyl, Plaquénil, Aspirine et Indocid, fut complété par une chrysothérapie selon le même schéma que précédemment.

En avril 1968, immédiatement après la deuxième injection du traitement d'entretien, apparut sur le dos des mains et des doigts, puis sur les épaules, une plaque érythémateuse prurigineuse. Le traitement fut interrompu. L'éruption s'estompa en trois semaines sans disparaître totalement. Deux récurrences semblables apparurent les mois suivants. Bien que l'or n'ait pas été repris, l'aspect clinique, et surtout la disparition incomplète de l'éruption firent porter, la première fois le diagnostic de lichen plan, la deuxième celui de lupus.

En effet, au moment de la deuxième éruption, il existait une discordance franche entre un état clinique à peine inflammatoire et une vitesse de sédimentation à 104 à la première heure.

Les dermatologues ayant démenti le diagnostic de lichen aurique, la biologie lupique restant négative et l'éruption ayant totalement disparu depuis plusieurs mois, l'or fut repris en janvier 1969 d'abord à doses très faibles (0,025 cg par mois) puis progressivement croissantes.

En mai 1969 une éruption bulleuse de la lèvre inférieure fit porter cette fois le diagnostic d'érythème polymorphe (dont on connaît la relative fréquence dans la polyarthrite juvénile). Les injections mensuelles de 10 cg d'Allochrysine ne furent donc pas interrompues. Elles n'ont entraîné jusqu'à ce jour aucune récurrence des incidents cutanés.

11ème Observation : M. TAI...

Elle concerne un homme de 52 ans atteint depuis 2 ans d'une polyarthrite séropositive.

En février 1967, treize mois après le début de sa chrysothérapie, l'apparition d'un purpura et d'une hématurie firent interrompre le traitement.

L'interrogatoire apprit alors que le malade avait eu une angine, deux mois auparavant, et qu'il restait fatigué depuis. Un hémogramme fut alors demandé. Il montra une discrète mononucléose, tandis que la Réaction de Paul et Bunnell était positive au 1/40.

Le diagnostic de mononucléose fut donc porté. On lui attribua les incidents cutanés et rénaux, qui disparurent d'ailleurs rapidement.

Six mois plus tard (octobre 1967) l'or fut donc repris. Il est poursuivi depuis. Ce malade a reçu au total 31 injections.

12ème Observation : Mme ARN...

Dans un dernier cas enfin, le traitement a dû être interrompu en raison d'une protéinurie discrète mais persistant à plusieurs examens.

Nous avons d'abord classé cette malade parmi les accidents à l'or. En fait, il s'agit d'un Lupus confirmé par la biologie (cellule L.E. et anticorps anti D.N.A.) et l'histologie (ponction biopsie rénale).

IV - CONCLUSION.

Bien que notre expérience soit limitée et sans doute moins rigoureuse que celles qui l'ont précédée, elle permet de tirer un certain nombre de conclusions sur la tolérance des traitements continus par l'or.

L'étude de ces 65 polyarthrites rhumatoïdes "tout venant" montre que parmi les multiples manifestations cutanées ou rénales observées, deux seulement sont sûrement imputables à l'or. Pour la troisième, il n'est pas certain que la grande érythrodermie qui est survenue au cours du traitement ne soit pas la traduction d'un lupus ; dans ce cas comme pour la protéinurie de la dernière malade on peut tout au plus accuser l'or d'avoir révélé un lupus.

Pour tous les autres malades, les "soi-disant" intolérances étaient en fait des manifestations fortuites. (Il aurait été intéressant d'étudier pendant une même période une série témoin de polyarthrites).

Il faut donc avoir une attitude critique lorsque des manifestations aussi banales qu'une éruption ou quelques traces d'albumine apparaissent chez des malades régulièrement suivis pendant des années.

En cas de doute sur l'origine aurique des manifestations constatées il est recommandé de réduire ou d'interrompre, selon les cas, le traitement. Il est par contre abusif et regrettable de ne pas le reprendre si la preuve de l'innocence de l'or peut être faite.

Il est intéressant de noter qu'aucun des 6 malades chez lesquels une tentative précédente de chrysothérapie avait entraîné des "signes d'intolérance" n'a fait d'accident lors de ce deuxième traitement. (Cette remarque n'a pas pour but de conseiller la reprise d'un traitement par l'or, même à petites doses continues, quand celui-ci a entraîné antérieurement des accidents certains ; elle montre simplement que les ennuis qu'avaient présentés autrefois ces malades étaient vraisemblablement indépendants de la chrysothérapie qu'ils recevaient).

Si l'on se souvient (Tableau III) que plus de 90 % des malades avaient reçu ou recevaient conjointement 1 ou plusieurs des autres traitements de la polyarthrite, la lecture de nos résultats confirme la bonne tolérance des associations chrysohormonales ou chrysoantipaludéennes.

Signalons enfin que nous n'avons constaté aucune influence de l'âge, du sexe, du terrain, de l'ancienneté de la maladie ni de sa sévérité sur la tolérance.

C - UTILISATION DE L'OR PAR LES "GENERALISTES"

Etonnés par la discordance entre le nombre très restreint des accidents et les multiples attaques, craintes et réticences que soulevaient chez les médecins généralistes toute proposition de chrysothérapie, nous avons cherché comment celle-ci était appliquée en "ville".

I - NOUS AVONS CONSULTÉ 100 DOSSIERS DE POLYARTHRITE pris absolument au hasard. Le seul critère de sélection était un diagnostic certain, établi plus de 5 ans avant la première consultation dans le service.

L'ancienneté de la maladie se répartissait comme suit :

: Ancienneté de la :	5 à 10 ans :	10 à 20 ans :	Plus de :	:
: maladie :	:	:	20 ans :	:
: ----- :	: ----- :	: ----- :	: ----- :	:
: % :	73 :	21 :	6 :	:
: :	: :	: :	: :	:

II - RESULTATS.

Nous avons constaté que 36 % de ces malades avaient reçu de l'or. (20 avant 1950, 4 entre 1950 et 1960, 12 depuis 1960). Parmi eux seulement 9 avaient fait 3 cures ou plus,
24 n'en avaient fait qu'une,
3 n'avaient pas terminé la première.

8 fois le traitement avait été interrompu car jugé inefficace
19 fois (sur 36) c'est à dire dans plus de la moitié des cas, une "intolérance" avait conduit à supprimer définitivement l'or.

Parmi ceux-ci nous avons trouvé :

- une érythrodermie
- un lichen
- une stomatite
- deux possées évolutives de la maladie
- quatre albuminuries
- et dix manifestations diverses (Cutanées, digestives)

Nombre de Malades	Moins d'1 cure	1 cure	Plus de 3 cures	Echecs	Accidents	Arrêt sans raison
	3	24	9	8	19	9
	(9 %)	(66 %)	(25 %)	(20 %)	(50%)	(30 %)

III.- INTERPRETATION DES RESULTATS

1^o) On peut tout d'abord se demander pourquoi 36 % seulement des malades ont été soumis à la chrysothérapie, puisque comme nous l'avons vu les spécialistes de ce traitement estiment que près de 90 % des malades sont susceptibles d'en bénéficier.

Le taux infiniment bas de malades soumis à l'or entre 1950 et 1960 est sans doute en rapport avec l'introduction de la corticothérapie.

Inversement la remontée discrète, mais sensible des tentatives de chrysothérapie depuis 10 ans est peut-être la confirmation des déboires que beaucoup ont connus avec l'hormone.

2^o) Si l'on regarde maintenant comment ont été poursuivis ces traitements, on s'aperçoit que :

a.- 25 % seulement des amaldes ont reçu un traitement correct, c'est dire selon la méthode de Forestier, seul classique en France jusqu'à présent.

b.- Chez 30% la chrysothérapie a été interrompue sans qu'aucun motif ne puisse être retrouvé.

c.- 75 % des malades ont reçu une cure ou moins .

Nous ne pouvons pas juger rétrospectivement les 20 % déchet. Par contre, sur les 50 % d'intolérance, si 9 paraissent vraisemblablement dus à l'or, les 10 autres semblent tout à fait contingents comme en témoignent les causes invoquées. La plupart sont sans rapport avec les accidents connus de l'or. On note par exemple une baisse de l'acuité visuelle, une surdité progressive, de nombreux malaises généraux et troubles digestifs dont un ulcère.

Il est bien sûr difficile de faire là encore un diagnostic rétrospectif, la description des symptômes toxiques étant faite par les malades. L'un toutefois mérite d'être cité au moins à titre anecdotique. Il s'agit d'une malade dont le traitement avait été arrêté parce qu'elle s'était plainte à son médecin d'avoir "mal aux reins". Quand nous avons vu cette malade, elle avait effectivement, outre sa polyarthrite, un lumbago !

De toute façon, bien qu'il soit impossible de juger de la réalité de ces intolérances, leur pourcentage infiniment plus élevé que dans toutes les études contrôlées permet de suspecter ou un défaut de surveillance ou, plus vraisemblablement, de "faux accidents". Rappelons que dans notre étude précédente, les 6 malades qui avaient soi-disant présenté une "intolérance" lors d'un traitement aurique précédent l'ont parfaitement toléré la deuxième fois.

Cette étude est trop restreinte pour que l'on puisse en tirer des conclusions générales sur l'utilisation de l'or en pratique courante.

Toutefois, elle fait toucher du doigt que pour l'or, le principal obstacle à vaincre n'est peut-être pas tant la polyarthrite rhumatoïde ... que ceux qui la traitent !

D - INDICATION ET RESULTATS DE LA CHRYSOTHERAPIE LOCALE A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS.

Nous ne ferons qu'aborder, puisqu'ils feront l'objet d'un travail ultérieur, les indications et résultats de la chrysothérapie locale.

Notre expérience ne porte que sur deux cas. Elle n'a donc qu'une valeur d'exemple.

I - TECHNIQUE.

Nous avons utilisé celle de Lewis et Ziff (37).

Après avoir testé la sensibilité des malades par une injection locale de 0,05 cg d'Allochrysine, nous avons pratiqué cinq jours plus tard une injection de 0,5 cg, une semaine plus tard

une injection de 10 cg. Cette dernière dose a été répétée chaque semaine les 8 ou 10 semaines suivantes. Après ce traitement d'attaque nos malades ont reçu une cure d'entretien faite d'une injection intra-articulaire mensuelle de 10 cg de produit pendant six mois.

1ère Observation : Mlle GRC..

Notre première malade est une jeune fille de 24 ans qui présentait depuis trois ans une hydarthrose "partiellement intermittente" des deux genoux, à prédominance gauche. De nombreux antécédents urticairiens ont fait un instant évoquer le diagnostic de rhumatisme allergique que les tests allergologiques n'ont pas confirmé.

La malade a d'abord été traitée par le Ploquénil associé à des infiltrations locales de corticoïdes.

Ces dernières ont entraîné, au début, une régression totale des hydarthroses, puis leur action s'est progressivement atténuée, laissant un genou discrètement gonflé et chaud en permanence.

En janvier 1969, une atteinte inflammatoire des métatarsophalangiennes et de l'interphalangienne proximale de l'annulaire gauche, annonçait le "virage" probable vers une polyarthrite rhumatoïde.

Devant cette monoarthrite prédominante, un traitement local semblait indiqué.

L'incapacité des infiltrations de corticoïdes à assécher totalement le genou nous a fait rechercher d'autres thérapeutiques. Le jeune âge de la malade contre-indiquait, à notre avis, la synoviorthèse. La discrétion des troubles faisait hésiter à confier cette malade au chirurgien.

Aussi avons-nous préféré tenter une chrysothérapie locale. (Quitte à revenir en cas d'échec à la synovectomie chirurgicale).

Selon la technique de Lewis et Ziff, nous avons injecté dans le genou gauche de notre malade des doses croissantes d'Allochrysine : 0,05 cg la première semaine, puis 0,5, enfin 10 cg. Cette dernière dose a été répétée les 9 semaines suivantes, c'est à dire jusqu'en avril 1969. Nous avons associé à chaque injection d'or 1 cm³ de corticoïdes.

L'assèchement complet du genou infiltré, joint à une régression sensible des douleurs des pieds, du doigt et de l'autre genou, nous a permis de passer au traitement d'entretien : à partir d'avril 1969 la malade a donc reçu une infiltration toutes les trois semaines de 10 cg d'Allochrysine jusqu'à un nombre total de 15, soit 1,5 g de ce produit.

En juin 1969, le genou restant froid, sec et indolore, le traitement local a été relayé par un traitement général fait de 10 cg d'Allochrysine intramusculaire toutes les trois semaines. Il n'y a pas eu jusqu'à présent de récurrence de l'hydarthrose. Quant aux métatarsalgies, elles restent très discrètes.

2ème Observation : Mme JEA ...

Notre deuxième malade est une jeune Antillaise de 28 ans, atteinte depuis l'enfance d'une polyarthrite très invalidante ayant abouti à un retard staturopondéral et à des déformations irréductibles.

Jusqu'en 1966 cette malade avait été traitée en Martinique par : Corticoïdes (généraux et locaux), Plaquénil puis Indocid.

En 1966 la maladie semblait à peu près "refroidie". Seule persistait une grosse synovite des deux genoux. Une double synovectomie fut alors pratiquée. Depuis ces interventions, si le genou droit restait sec, le gauche par contre redevenait inflammatoire et était lors d'une nouvelle consultation en janvier dernier, le siège d'une réaction hydarthrodiale.

On décida alors d'entreprendre une chrysothérapie par voie générale. La malade reçut entre janvier et avril 1969 une dose totale de 1,20 g correspondant à une cure classique. Douleurs et signes inflammatoires prédominant nettement sur une articulation, le genou gauche, on décida d'administrer le traitement chrysothérapique d'entretien par voie locale.

La malade a donc reçu depuis avril 1969 six infiltrations de 0,10 cg d'Allochrysine. Lors de sa dernière consultation, en septembre, s'il persistait une discrète "lame" d'hydarthrose dans son genou gauche, douleur et signes inflammatoires locaux avaient disparu.

Le traitement a été maintenu.

II - INTERPRETATION DES RESULTATS.

Ces deux observations nous ont paru intéressantes à plus d'un titre :

- a) Elles résument assez bien les indications de la chrysothérapie locale.

Ainsi celle-ci pourra être tentée :

- chez les sujets présentant une contre-indication à la corticothérapie ;
- chez les sujets trop jeunes pour que soit pris le risque d'un traitement isotopique ;
- chez ceux enfin qui présentent une atteinte trop discrète pour imposer d'emblée une synovectomie. On pourra toujours revenir à la chirurgie en cas d'échec au bout de 4 ou 5 mois.

- b) Elles montrent que celle-ci peut être tentée même dans des cas rebelles :

- en effet, notre première malade n'était-elle pas l'exemple d'un échec de la corticothérapie locale ?
- la deuxième, celui d'un échec, non seulement de la corticothérapie (générale et locale) mais aussi de la chirurgie, puisque moins de deux ans après la synovectomie, un des genoux était à nouveau le siège d'une synovite.

- c) Enfin elles confirment l'action systémique du produit injecté localement puisque les infiltrations du genou ont considérablement soulagé notre première malade de ses métatarsalgies.

- CONCLUSIONS -

I - Si les indications et contre-indications de la Chrysothérapie restent dans l'ensemble celles définies il y a 40 ans par Forestier, l'étude des travaux consacrés depuis 10 ans à l'Or permet de tirer un certain nombre de conclusions nouvelles.

Une meilleure connaissance du métabolisme de l'or et de la pathogénie des accidents qu'il provoque, a permis d'en affiner le mode d'utilisation et d'en réduire les inconvénients.

Les possibilités, mais aussi les limites de la Chrysothérapie, sont aujourd'hui mieux établies.

1) Grâce à l'expérimentation clinique, plusieurs progrès ont été réalisés.

a) Il faut tout d'abord rappeler que c'est l'utilisation des nouvelles méthodes de traitement en "double aveugle", appliquées à des séries nombreuses, homogènes et contrôlées, qui a apporté la preuve certaine de l'efficacité de l'or.

- b) La technique, inaugurée par Freyberg et poursuivie par Gosling, d'administration de l'or par petites doses espacées mais indéfiniment poursuivies, a donné à ces auteurs de meilleurs résultats que la méthode classique des cures discontinues. Leur constatation n'est pas empirique, mais repose sur l'étude du métabolisme. Freyberg a en effet prouvé expérimentalement, en étudiant son rythme d'élimination, que la dose et la fréquence des injections d'or capables d'entraîner une accumulation "efficace" et non "toxique" correspon-
daient à une injection de 100 mg d'Allochrysine par mois.
- c) Toujours sur le plan clinique, les résultats des récentes enquêtes ont démenti certaines notions classiques en prouvant :
- que l'or n'épuisait pas ses effets au cours du temps,
 - que tous les degrés évolutifs de la polyarthrite rhumatoïde quelle que soit son ancienneté, pouvaient en bénéficier,
 - qu'enfin l'or pouvait sans danger être associé aux autres traitements de cette affection.
- d) Lewis et Ziff, eux, ont peut-être ouvert la voie à une nouvelle méthode d'utilisation en prouvant sinon l'efficacité au moins la bonne tolérance de la Chrysothérapie locale.

2) De l'étude de la toxicité nous retiendrons essentiellement les faits suivants.

a) Sans nier la toxicité de l'or, ni le caractère dramatique de certains des accidents qu'il provoque, les dernières statistiques montrent que le nombre des accidents graves a considérablement diminué. Leur pronostic a de plus été transformé par la découverte des traitements chélateurs. Le plus récent d'entre eux, la D-Pénicillamide, donnée à la dose de 2 g par jour, est capable de débarrasser très rapidement l'organisme de tout l'or qu'il a accumulé.

b) Si les "incidents" sont nombreux, il faut avant de les attribuer à l'or, savoir que certains sont banals, en rapport avec la durée d'observation.

- Ainsi une albuminurie discrète et transitoire peut très bien s'observer chez des sujets normaux.

- Il en est de même pour beaucoup d'"incidents" cutanés.

- Quant aux troubles hépatiques, s'ils sont parfois le témoin d'une intoxication métallique, ils peuvent aussi appartenir à la "pathologie virale de la sépiégue."

Tous ces symptômes restent bien sûr des signes d'alarme. Ils doivent faire renforcer la vigilance, mais ne doivent pas faire interrompre immédiatement et sans discernement le traitement.

c) Une meilleure connaissance des formes atypiques de la Polyarthrite Rhumatoïde enfin, a permis d'enlever à l'or la responsabilité de beaucoup d'accidents.

- Ainsi certaines neuropathies autrefois attribuées à l'or étaient-elles sans doute l'expression d'une angéite nécrosante ou d'une amylose.
- De même, certains Lupus qui avaient longtemps évolué sous le masque d'une Polyarthrite Rhumatoïde, sont parfois venus expliquer secondairement une protéinurie prolongée. (Il est donc indispensable de rechercher avant - et au cours - des traitements auriques, les signes biologiques de Lupus).

3) Les recherches sur le métabolisme de l'or n'ont pas eu seulement un intérêt théorique.

- a) Elles ont permis de sélectionner parmi les nombreux sels l'Aurothiopropionol Sulfonate de Sodium, dont l'absorption est régulière.
- b) Grâce à l'utilisation des composés "marqués" le devenir de l'or aussi est mieux connu. On sait depuis peu qu'il est transporté essentiellement par la sérum-albumine (75 %) les et globulines ne se partageant que les 25 % restant.

- c) Grâce aux nouvelles méthodes de dosage spectrophotométrique de l'or dans les milieux biologiques, on peut calculer la dose et le rythme des injections susceptibles de provoquer une accumulation suffisante correspondant à la marge d'action thérapeutique du produit. Cette méthode permet en outre de dépister les hypoexcréteurs voués aux accidents et les hyperexcréteurs voués aux rechutes. Reste à prouver que la "mise en échec de la maladie" dépend de la chrysémie ou même du taux de l'or dans l'organisme.
- d) Enfin, l'étude du devenir de l'or injecté dans une articulation a montré que le métal gagne rapidement la circulation générale. Cette constatation explique l'action systémique du produit.
- 4) Les recherches sur le mécanisme d'action de l'or n'ont conduit qu'à des hypothèses. Les plus récentes sont intéressantes face aux actuelles théories physiopathogéniques de la Polyarthrite Rhumatoïde.

On sait aujourd'hui que ce n'est pas par "immuno-dépression" que l'or agit. Les expériences de Persellin et Ziff ont en effet prouvé que l'or n'a d'action ni sur la réponse immunitaire immédiate, ni sur la réponse immunitaire retardée. Par contre, ces mêmes auteurs ont expérimentalement démontré l'action inhibitrice de l'or sur les hydrolases lysozomiales.

Si séduisante que soit cette dernière explication, elle ne résoud pas tous les problèmes.

On peut en effet se demander pourquoi, s'ils bloquent les enzymes lysozomiaux, les Sels d'Or sont incapables de prévenir ou de faire céder les autres types d'inflammation articulaire, pourquoi, contrairement aux autres "anti-inflammatoires", leur introduction locale ne donne que des résultats inconstants. Sans doute ces questions ne pourront-elles être résolues que par une meilleure connaissance de la pathogénie de la Polyarthrite Rhumatoïde.

II - Notre expérience personnelle enfin nous permet de tirer quelques conclusions.

- 1) Chez nos 65 malades qui ont été traités de 6 mois à 3 ans par 10 cg par mois d'Allochrysine, la tolérance a été bonne puisque trois malades seulement ont fait un accident aurique certain.

Nous avons vu que tous les autres incidents étaient en fait indépendants du traitement.

Bien que nous ayons constaté dans bon nombre de cas des améliorations spectaculaires, tant cliniques que biologiques, nous n'en tirerons aucune conclusion, notre série de malades étant trop petite et pas assez homogène.

2) L'examen de 100 dossiers de Polyarthrite Rhumatoïde traitée par des médecins "généralistes" nous a montré que la Chrysothérapie

- n'était pas aussi souvent utilisée qu'elle mérite de l'être,
- qu'elle était trop souvent interrompue sans raison,
- qu'enfin on lui attribuait souvent injustement des incidents qui lui étaient en fait étrangers.

3) Nos deux malades enfin qui ont reçu de l'or intra-articulaire l'ont bien toléré. Notre recul, d'un an pour la première, de six mois pour la seconde, est insuffisant pour nous permettre d'affirmer l'efficacité de la méthode.

Son innocuité par contre autorise à la conseiller au moins dans un premier temps. Une synoviorthèse ou une synovectomie restant toujours possibles en cas d'échec.

En attendant le jour où la découverte de la cause de la Polyarthrite Rhumatoïde permettra de lui opposer un traitement rationnel et radical, les Sels d'Or restent malgré leurs imperfections le meilleur traitement de fond de cette affection avant tout chronique.

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE.

- A - Introduction.
- B - Historique.
- C - Les différents Sels d'Or.
 - I - Nom.
 - II - Constitution chimique.
 - III - Etat physique.
 - IV - Produits actuellement utilisés.
- D - Métabolisme.
 - I - Etude de Freyberg.
 - II - Métabolisme en fonction du composé, des doses et du rythme des injections.
 - a) Solutions aqueuses et cristallines.
 - b) Variantes du métabolisme en fonction du sel.
 - c) Variantes du métabolisme en fonction de la voie d'introduction.
 - d) Conclusion.
- E - Mode d'action.
 - I - Action bactéricide.
 - II - Action sur le système réticuloendothélial.
 - III - Action sur la synoviale.
 - IV - Action "hormonale".
 - V - Effet des Sels d'Or sur la réponse immunitaire.
 - VI - Action par fibrinolyse.
 - VII - Fixation sur le collagène.
 - VIII - Action sur les systèmes enzymatiques cellulaires.

F - Toxicité.

I - Description clinique des accidents.

- 1) Troubles digestifs.
- 2) Accidents hépatiques.
- 3) Accidents neurologiques.
- 4) Accidents cutanés.
- 5) Accidents muqueux.
- 6) Accidents rénaux.
- 7) Accidents sanguins.

II - Pathogénie des accidents.

- 1°) Théorie toxique.
- 2°) Théorie "allergique" ou hyperimmunitaire.

III - Fréquence et répartition des accidents.

IV - Prévention des accidents.

V - Traitement des accidents.

VI - Conclusion.

G - Expérimentation clinique.

I - Introduction.

II - Expérience de Forestier.

III - Résultats de l'expérience de l'"Empire Rheumatism Council".

IV - Expérience de Gosling.

V - Expérience de Freyberg.

VI - Conclusion.

H - Comparaison entre la Chrysothérapie et les autres traitements de la Polyarthrite Rhumatoïde.

I - Les corticoïdes.

II - Les antipaludéens de synthèse.

III - La phénylbutazone.

IV - Les immunosuppresseurs.

V - Conclusion.

I - Place de la Chrysothérapie dans le traitement actuel de la Polyarthrite Rhumatoïde.

DEUXIEME PARTIE.

- A - Introduction.
- B - Etude de la tolérance de l'or donné par "petites doses continues".
 - I - Matériel et Méthode.
 - II - Technique du traitement.
 - III - Résultats.
 - IV - Conclusion.
- C - Utilisation de l'or par les "Généralistes".
 - I - Etudes de 100 dossiers de Polyarthrite Rhumatoïde.
 - II - Résultats.
 - III - Interprétation des résultats.
- D - Indication et résultats de la Chrysothérapie locale à propos de deux observations.
 - I - Technique.
 - II - Interprétation des résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. - ADAM. M. - Beitrag zur Vorstellung über den Mechanismus der goldtherapie. Z. Rheumaforsch., 1968, 27, 102 - 110.,
2. - ADAM M., BARTL P., DEYL Z., ROSMUS J. - Uptake of gold by collagen in Gold therapy. - Ann. Rheum. Dis. - 1965, 24, 382 - 387.
3. - ALLEGRETTI J.E. - Simultaneous use of steroid and gold in active rheumatoid arthritis. - Arthr. and Rheum. - 1966 - 9 - 485.
4. - BACH, ANDERSEN R. et WINTHER O. - Blood fibrinalysis during chrysotherapy - Acta rheum. Scand. - 1968, 14, 131 - 140.
5. - BERTHEZENE R. et GAUTHIER G. - La chrysothérapie par voie rectale - Rhumatologie N° 6, 264 - 272, 1950.
6. - BLOCK N.D. and BUCHANAN M.S. - The microdetermination of gold in biological tissue. - J. Lab. Clin. Med., 28, 118, 1942.
7. - BOITESSELIN (R. du) - Etude expérimentale de la pénétration du sulfure d'or colloïdal dans l'organisme. - Rhumatologie, 1963, 15, 243 - 252.
8. - BROECK H. Van den, TIN HAN M. - Gold nephrosis. - New Engl. J. Méd. - 1966, 274 - 210 -
9. - BUREAU Y., DARRIERE H., NICOLAS G. et LEROUX M.J. - Action remarquable de la chélation dans deux cas d'érythrodermie aurique. - Presse Méd., 70 : 1523 - 1525, 1962.
10. - CERTONCINY - Le traitement d'attaque de la polyarthrite chronique évolutive. - La chronique, 620, 429 à 432.
11. - CHRISTIAN G.D. - Polarographic determination of traces of gold in blood and serum. - Clin. Chem., 11, 459, 1965.
12. - CLAUSEN J. : Determination of gold in protein containing fluids by means of ultraviolet emission spectrography, spectrochemical investigations. - I. Dan. Med. Bull. 9, 221, 1962.
13. - COLAMUSSI V., LONGHINI C., VALLINI A., ANTONIOLI G., BAZZARINI G. - Il solfino d'oro colloïdale nella terapia della poliartrite cronica evolutiva. - Minerva Med. - 1967, 58, 3137 - 3158.

14. - COSTE F., PIQUET B., DELBARRE F., et OURY M. - Emploi de la cortisone et de l'ACTH dans les aurides. - Rev. du Rhumat., 4 : 224- 226, 1951.
15. - DENMAN E.J. et DENMAN A.M. - Lymphocyte transformation test and gold hypersensitivity. - Ann. rheum. Dis. - 19 5, 27, 562 - 569.
16. - DENMAN A.M., HUBER H., WOOD P.H.N., SCOTT J.T. - Reticulocyte count in patients with rheumatoid arthritis, with observations on the effect of gold therapy on bone marrow function. - 1965, 24, 276 - 284. Ann. rheum. Dis.
17. - DEROT M., KAHN A., MAZALTON A., PETRAFORT J. - Néphrite aurique aigüe mortelle après traitement aurique - chryso-cyanose associée. - Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1954, 105, 234 - 240.
18. - DUCHESNAY G. - Les Sels d'Or - indications et utilisation en fonction des risques courus. - Cahier R.M.F. 76, 452 - 454, 1962.
19. - EMPIRE RHEUMATISM COUNCIL : Gold therapy in rheumatoid arthritis - Relation of toxic reactions in gold therapy to improvement in rheumatoid arthritis. Ann. rheum. Dis.- 1961, 20, 315 - 340.
20. - ENNIS R.S., GRANDA J.L., POSNER A.S. - In vitro effects of gold on lysosomal hydrolases - Arthr. and Rheum. - 1967, 10, 276 - 277.
21. - EYRING E.J., ENGLEMAN E.P. - Interaction of gold and penicillamine - Arthr. and Rheum. - 1967 - 26, 216 - 223.
22. - FORESTIER J., CERTONCINY A., FORESTIER F. - Etude comparative du traitement à long terme de la P.C.E. par la chrysothérapie et l'homonothérapie. (Extrait du vol. I) Relazione al X Congresso della Lega Internazionale contro il Reumatismo (Roma, 3-7 Settembre 1961)
23. - FORESTIER J., CERTONCINY A., FORESTIER F. - Action de la chrysothérapie à long terme - L'évolution de la polyarthrite chronique évolutive - Rhumatologie, 1961, 13, 69 - 80.
24. - FREYBERG R.H. in Hollander - Arthritis and allied conditions. - 1 vol. Lea et Febegier édit. 1966 Philadelphie 355 pages - 302 - 332.
25. - GAUNT W.D. et TUCKER J.B. - A microscopic study of the deposition of gold in synovial cells following intramuscular injections of gold - Arth. Rheum., 1962, 5, 645.
26. - GOODWIN, J.F. and BOLLET A.J. - Microdetermination of gold in biological fluids employing chloric acid and Orthotolidine - J. Lab. Clin. Med., 55, 965, 1960.

27. - GOSLINGS J. - Multicentre controlled meal of the effects of gold therapy with different dosages followed by maintained dosage - Ann. rheum. Dis. 1966, 25, 373.
28. - OTTLIEB N.L., SMITH E.M. - The pharmacology of myocrysine (Sodium - amethiomalate) injected by the intra articular route in patients with rheumatoid arthritis. Arthr. and Rheum. - 1967, 10, 262 - 283.
29. - HILL D.F. - Gold therapy for rheumatoid arthritis - Med. Clin. N. Amer. - 1968 - 52, 733 - 738.
30. - JESSOP J.D., CURREY H.L.F. - Influence of gold salts on adjuvant arthritis in the rat - Ann. rheum. Dis. - 1968, 27, 582 - 589.
31. - KAPELOWITZ R.F., NELP W.M., HEALEY L.A., DECKER J.L. - Urinary and fecal excretion of Au 198 in gold treated patients with rheumatoid arthritis. - Arthr. and Rheum. 1964, 7, 319.
32. - KAPP W., KWINKER W., FELLMANN N. - Auslösung eines lupus erythematodes discalis goldtherapie beim primär chronischer polyarthritis - Fraxis 1967, 56, 1594 - 1596.
33. - KLINEFELTER H.F. - The effect of gold therapy on the rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. - Arthr. and Rheum., 1968, 11, 106.
34. - LAWRENCE J.S. - Studies with radioactive gold - Ann. rheum. Dis. 1961. - 20, 341 - 352.
35. - LEE J.C., DUSHEIN M., EYRING E.J., ENLLEMAN E.P., HOPPER J. Renal lesions associated with gold therapy - light and electromicroscopic studies. - Arthr. and Rheum. 1965 - 8, 1 - 13.
36. - LEWIS D.C., NORTON W.L., ZIFF M. - Electron dense deposits following injection of gold sodium thiomalate and thiomalic acid. - Arthr. and Rheum. 1968, 2, 436 - 443.
37. - LEWIS D.C.K., ZIFF M. - Intra articular administration of gold salts. - Arthr. and Rheum. 1966, 9, 682 - 692.
38. - LOKIE L.M., NOCROSS B.M., RIORDAN D.J. - Gold in the treatment of rheumatoid arthritis - J. Amer. Med. Ass. - 1958, 167, 1204 - 1206.
39. - LORBER A., COHEN R.L., CHANG C.C., ANDERSON H.E. - Gold determination in biological fluids by atomic absorption spectrophotometry : application to chrysotherapy in rheumatoid arthritis patients - Arthr. and Rheum. 1968, 9, 170 - 177.

40. - MC QUEEN R.H., DYKES P.W. - Transport of gold in the body - Ann. Rheum. Dis. 1969, 20 - 437 - 442.
41. - MAINLAND D. - Remarks on controlled clinical trials in relationship to gold therapy - Arch. interamer. Rheum., 1963, 6, 74 - 84.
42. - MATSUOKA Y., ASANO A., SUZUKIY - The effects of intra-articular injection of gold sodium thiomalate on the articular synovial tissue - J. Japan Rheum., Ass., 1968, 8, 109.
43. - MIZUSHIMA Y. - Method of treatment of rheumatoid arthritis in different countries. - Acta rheum. scand. 1966, 12, 210 - 218, 1966.
44. - NIHEMAN A.W. - Gold compounds : their chemistry, pharmacology and pharmacy - Arch. interamer. rheum. - 1963, 6, 113 - 140.
45. - PERSELLIN R.H., HESS E.V., ZIFF M. - Effect of a gold salt in the immune response - Arthr. and Rheum. - 1967, 10, 99 - 106.
46. - PERSELLIN R.H., ZIFF M. - The effect of gold on lysosomal enzymes of the peritoneal macrophage - Arthr. and Rheum. - 1966, 9, 57.
47. - POUZET J. - La chrysothérapie par voie rectale - Thèse Lyon 1951.
48. - RATHERY F. et HURY A. - Néphrose aurique et néphrose lipoïdique - Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris - 1963, 1203
49. - RAV R. - Der einfluss der goldbehandlung auf die serum glykoproteide bei der chronischen polyarthrititis - Dtsch. méd. Wschr. - 1968, 93, 165 - 172.
50. - REJHOLED C. - Exposé fait aux XIVe journées annuelles de Rhumatologie - Centre Viggo Petersen - Professeur S. de Sèze.
51. - ROTHERMICH N.O., BERGEN W., PHILIPS V.K. - The use of plasma gold levels in determining dose, frequency, type of gold salt, and toxicity in chrysotherapy for rheumatoid arthritis - Arthr. and Rheum. - 1967, 10, 308.
52. - SAPHIR J.R., NEY R.G. - Delayed thrombocytopenic purpura after gold therapy - J. Amer. med. Ass., 1966 - 195, 782 - 783.
53. - SEDA H. - O uso sucessivo de antimalaricos e ouro no tratamento da artrite reumatoide - Brasil med. - 1966 - 80, 85 - 86.

62. - ADAM M. - Studies on the mode of action of gold - Research Institute for Rheumatic Diseases, Prague, Czechoslovakia - In : Abstracta, XII. Congressus Rheumatologicus Internationalis Prague, 1969, 1 vol. Bâle 1969, Geigy Edit. - n° 389
- 63.- Dr ALFONSO S. CALVO - Veinte anos de crisoterapia - Hospital Ramón Santamarina. Tandil, Argentina - In : Abstracta, XII. Congressus Rheumatologicus Internationalis Prague, 1969, 1 vol. Bâle 1969, Geigy Edit. - n° 391
- 64.- ANASTASESCO Gh., Constanta IRIMESCO, Antoaneta GORUN, I. IONESCO, S. NITESCO, Ortansa GHENOIU, I. STOIA - Traitement I.A. (Intra-articulaire) avec thiosulphate d'or et de sodium (sanocrysin) dans les P.R. - In : Abstracta, XII. Congressus Rheumatologicus Internationalis Prague, 1969, 1 vol. Bâle 1969, Geigy Edit. n° 393
- 65.- Dr J. FORESTIER - Dr. A. CERTONCINY - Dr. F. FORESTIER - Aix-les-Bains Résultats comparatifs à longue échéance de la corticothérapie et de la chrysothérapie dans la polyarthrite chronique - In : Abstracta, XII. Congressus Rheumatologicus Internationalis Prague, 1969, 1 vol. Bâle 1969, Geigy Edit. - n° 388 -
- 66.- GRIMOVA J. - ADAM M. - The effect of gold and bismuth on the adjuvant disease - Research Institute of Pharmacology and Biochemistry, Research Institute for Rheumatic Diseases, Prague, Czechoslovakia - In : Abstracta, XII. Congressus Rheumatologicus Internationalis Prague, 1969, 1 vol. Bâle 1969, Geigy Edit. - n° 390 -
- 67.- JESSOP J.D. - Gold Studies in Rheumatoid arthritis. - Department of Physical Medicine and Rheumatology, The London Hospital, London, E.1. England - In : Abstracta, XII. Congressus Rheumatologicus Internationalis Prague, 1969, 1 vol. Bâle 1969, Geigy Edit. - n° 392 -
- 68.- KRALIK V., E. KREJCI, V. KRAL, - The elimination of gold in the course of a standard chrysothiotherapy - Institute of Physiatriy and Balneology, Charles University, Prague, CSSR - In : Abstracta XII. Congressus Rheumatologicus Internationalis Prague, 1969, 1 vol. Bâle 1969, Geigy Edit. - n° 396

